



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**AGENTES ANTIOXIDANTES COMO ALTERNATIVA NA
PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DE LESÕES NA MUCOSA
ORAL POR CANCRO**

Trabalho submetido por

Isabel Astrid Bandeira Roseira Dias

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Outubro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**AGENTES ANTIOXIDANTES COMO ALTERNATIVA NA
PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DE LESÕES NA MUCOSA
ORAL POR CANCRO**

Trabalho submetido por

Isabel Astrid Bandeira Roseira Dias

para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof. Doutor Carlos Monteiro

Outubro de 2019

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos, inspiração maior para a concretização deste trabalho.

AGRADECIMENTO

Ao meu esposo e filhos, por me servirem de motivação para a conclusão deste trabalho.

Aos meus pais e à Tita, pelo apoio incondicional, indispensável nessa jornada.

Ao meu orientador, Prof. Doutor Carlos Monteiro, por ter aceitado o convite, pelo suporte, correções e incentivos.

Ao Professor Gonçalo pela disponibilidade em colaborar na correção do trabalho.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, pela oportunidade de me permitir alcançar esse objetivo.

Aos professores, funcionários e colegas pelo acolhimento afetuoso e simpático e que, direta ou indiretamente, contribuíram para o meu crescimento intelectual e pessoal.

À vocês, o meu muito obrigada!

RESUMO

Introdução: Apesar da baixa incidência, o Cancro Oral possui um prognóstico negativo associado, traduzindo-se numa alta taxa de mortalidade, muito por causa da falta de um diagnóstico precoce desta doença oncológica. Associada a esta doença surgem lesões na mucosa oral que provocam muitas dores e desconforto ao paciente, influenciando negativamente a sua qualidade de vida. Devido a uma grande tolerância a antibióticos e antimicrobianos estas lesões são cada vez mais difíceis de curar, havendo a necessidade de se encontrarem novas alternativas. É neste sentido que aparecem os antioxidantes, como importantes substâncias com um papel determinante no processo de cicatrização.

Desenvolvimento: Os antioxidantes aparecem como uma importante solução para evitar o *stress* oxidativo, processo que se encontra relacionado com a formação de lesões na mucosa oral. Os antioxidantes podem ser obtidos através da alimentação ou de suplementos alimentares, apresentando como função primordial a remoção de espécies reativas que são produzidas em excesso, impedindo assim as chamadas lesões oxidativas. As Vitaminas C, E, A, os carotenoides e retinoides encontram-se presentes em vários alimentos, como frutas e verduras, podendo ser facilmente consumidos pelos indivíduos. O poder antioxidante destas substâncias pode trazer grandes benefícios para a saúde humana, nomeadamente, na cicatrização de lesões.

Conclusão: Apesar de vários estudos já terem sido realizados, estes não são consensuais pelo que é necessário a realização de mais investigações para que mais evidência científica possa ser publicada acerca da importância dos antioxidantes no que toca ao tratamento de lesões orais devido ao cancro oral.

Palavras-chave: Cancro oral, lesões, mucosa oral, antioxidantes, espécies reativas de oxigénio (ERO).

ABSTRACT

Introduction: Despite the low incidence, Oral Cancer has a negative prognosis associated with it, resulting in a high mortality rate, largely because of the lack of an early diagnosis of this oncologic disease. Associated with this disease arise lesions in the oral mucosa that cause many pains and discomfort to the patient, negatively influencing their quality of life. Due to their high tolerance to antibiotics and antimicrobials, these lesions are increasingly difficult to cure, and new alternatives are needed. It is in this sense that antioxidants appear as important substances with a determining role in the healing process.

Development: Antioxidants appear as an important solution to avoid oxidative stress, a process related to the formation of lesions in the oral mucosa. Antioxidants can be obtained through food or food supplements, with the primary function of removing reactive species that are produced in excess, thus preventing the so-called oxidative lesions. Vitamins C, E, A, carotenoids and retinoids are present in several foods, namely fruits and vegetables, and can easily be consumed by patients. The antioxidant power of these substances can bring great benefits to human health, especially in the healing of lesions.

Conclusion: Although several studies have already been carried out, these are not consensual, so further research is needed so that more scientific evidence can be published about the importance of antioxidants in the treatment of oral lesions due to oral cancer

Keywords: Oral cancer, lesions, oral mucosa, antioxidants, reactive oxygen species (ROS)

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	1
ABSTRACT	2
ÍNDICE GERAL	3
ÍNDICE DE FIGURAS	5
ÍNDICE DE TABELAS	6
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, ACRÓNIMOS E FÓRMULAS.....	7
I. INTRODUÇÃO	9
II. DESENVOLVIMENTO.....	11
1. CANCRO ORAL	11
1.1 Caracterização	11
1.2. Epidemiologia	12
1.3. Principais sinais e sintomas.....	13
1.4. Fatores de risco.....	15
1.5. Diagnóstico.....	20
1.5.1. Diagnóstico precoce	22
1.6. Tipos de Cancro Oral	25
2. ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÉNIO (ERO).....	31
2.1. ERO e o Cancro.....	31
2.2. Mecanismo de Ação de ERO no Cancro.....	35
2.3. ERO na Cavidade Oral.....	36
3. ANTIOXIDANTES.....	39
3.1. Antioxidantes e Radicais Livres.....	39
3.2. Antioxidantes e o cancro	41
3.3. Classificação dos Antioxidantes.....	44
3.3.1. Antioxidantes enzimáticos.....	45

3.3.2. Antioxidantes não-enzimáticos	46
3.3.2.1. Minerais	47
3.3.2.2. Vitaminas	48
3.3.2.3. Carotenoides	52
3.3.2.4. Polifenóis	53
4. ANTIOXIDANTES E TRATAMENTO DE LESÕES NA MUCOSA ORAL	54
III. CONCLUSÃO.....	57
IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Leucoplasia (fonte: medicine-worlds.com)	13
Figura 2: Eritroplasia (fonte: Estomatologia Online).....	14
Figura 3: Aspeto do cancro na língua (fonte: The MSD Manuals).....	26
Figura 4: Aspeto do cancro do pavimento da boca (fonte: Ordem dos Médicos Dentistas).....	27
Figura 5: Aspeto de uma úlcera indicativa de cancro no lábio (fonte: medicinas e cirurgias).....	28
Figura 6: Cancro nas glândulas salivares (fonte: Payro).....	29
Figura 7: Cancro do rebordo gengival (fonte: Estomatologia Online).....	30
Figura 8: Produção excessiva de ERO como causa da progressão de múltiplos cancros (Adaptado de Prasad, et al., 2017).....	31
Figura 9: Produção e Regulação de ERO (Adaptado de Moloney & Cotter, 2018)	34
Figura 10: Estádios da Carcinogénese (Adaptado de Fuchs-Tarlovsky, 2013)	35
Figura 11: Efeito do <i>stress</i> oxidativo na cavidade oral (Adaptado de Avezov et al., 2015).....	38
Figura 12: Ilustração de causas que aumentam a formação de radicais livres (Adaptado de de Vasconcelos, 2014)	41
Figura 13: Antioxidantes - Enzimáticos e Não Enzimáticos (Adaptado de Miranda et al., 2014).....	44
Figura 14: Remoção dos radicais livres devido a enzimas antioxidantes (Adaptado de Pal et al., 2014).....	46

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Classificação TNM (Adaptado de Lydiatt et al, 2017) 21

Tabela 2: Espécies Reativas de Oxigénio (ERO) 32

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, ACRÓNIMOS E FÓRMULAS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico (do inglês <i>DNA-Deoxyribonucleic acid</i>)
CAT	Catalase
CEC	Carcinoma Espino Celular
CO	Cancro Oral
Cu^{2+}	Cobre
DOI	Profundidade de invasão (do inglês <i>Depth of invasion</i>)
ERO	Espécies Reativa de Oxigénio (do inglês <i>ROS-Reactive Oxygen Species</i>)
$\text{F}^{2+}/\text{F}^{3+}$	Ferro
G6PD	Glucose-6-fosfato desidrogenase
GPx	Glutathione Peroxidase
GR	Glutathione Redutase
GSH	Glutathione Reduzido
GSSG	Glutathione Oxidado
H_2O_2	Peróxido de Hidrogénio
HBrO	Ácido Hipobromoso
HO_2^{\bullet}	Hidroperóxido
HOCl	Ácido Hipocloroso
HOI	Ácido Hipoiódico
HPV	Vírus do Papiloma Humano
NADP	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato
NOX	NADPH Oxidase
O_2	Oxigénio
O_2	Oxigénio Singleto
$\text{O}_2^{\bullet-}$	Superóxido
OH^{\bullet}	Hidroxilo
ONOOH	Ácido Peroxinitroso
PRx	Peroxirredoxinas

Px	Peroxidase salivar
RM	Ressonância Magnética
RO•	Alcoxilo
ROO•	Peroxilo
SOD	Superóxido Dismutase
TAC	Tomografia Axial Computarizada
TNM	Tumor – Nódulos – Metástases
UICC	União para Controlo Internacional de Cancro (do inglês <i>Union for International Cancer Control</i>)
UV	Raios Ultravioleta (A/B)

I. INTRODUÇÃO

O nosso tempo é marcado pelo aumento da prevalência de doenças não infecciosas, onde se incluem as doenças oncológicas, verificando-se relativamente a estas uma grande preocupação no seio da sociedade, sendo considerada nos dias de hoje um grave problema de saúde pública, para qual é necessário a criação de respostas urgentes e efetivas.

O cancro da cavidade oral e da orofaringe representa cerca de 2-3% de todos os cancros, sendo o sexto cancro mais comum do mundo, com certas zonas geográficas mais afetadas do que outras (Martín-Hernán, et al, 2013).

Apesar da cavidade oral ser uma região corporal de relativa facilidade de acesso ao exame direto, estes tumores são, geralmente, apenas detetados numa fase muito avançada da doença, caracterizando-se por serem bastante agressivos o que, consequentemente, se traduz numa taxa de sobrevivência praticamente inalterável e baixa nos últimos anos (Silverman, Kerr & Epstein, 2010).

O facto de os primeiros estadios serem, normalmente, assintomáticos contribui imenso para este prognóstico negativo. O cancro oral (CO), de uma maneira geral, é precedido por alterações da mucosa oral clinicamente visíveis e classificadas como lesões potencialmente malignas: a leucoplasia, definida como uma mancha ou uma placa branca que não pode ser caracterizada por outra doença qualquer; e também a eritroplasia, caracterizada por uma mancha ou placa vermelha, macia e que surge no palato mole, atrás dos últimos molares e bordo da língua (Neville & Day, 2002; Arnaoutakis, Bishop, Westra & Califano, 2013)

Apesar do oxigénio (O₂) apresentar um papel fundamental no organismo humano, quando se encontra em excesso, os seus efeitos são bastante negativos provocando a destruição celular (Bert, 1878). As lesões na mucosa oral parecem estar relacionadas com a excessiva produção de espécies reativas de oxigénio (ERO) devido a um desequilíbrio nas reações de oxidação-redução (redox), com uma tendência maior para o oxigénio. É neste sentido que surgem os antioxidantes. Estas substâncias possuem a capacidade de diminuir os

efeitos deletérios do processo de oxidação que ocorre nos tecidos animais (Vyas, Sood, & Kaur, 2018).

Existem diferentes fontes nas quais estão disponíveis antioxidantes, incluindo vitaminas, minerais, enzimas e hormonas, bem como suplementos alimentares e à base de plantas (Thirunavakarasu, 2016).

Deste modo, o presente trabalho tem como objetivo geral apresentar a contribuição dos antioxidantes para o tratamento de lesões na muscosa oral devido ao cancro oral.

II. DESENVOLVIMENTO

1. CANCRO ORAL

1.1 Caracterização

Cancro Oral (CO) é a denominação habitual de um subgrupo de doenças malignas situadas na cabeça e no pescoço, que se podem desenvolver em vários locais da cavidade oral e da orofaringe, nomeadamente os lábios, a língua, a gengiva, a mucosa oral, glândulas salivares e o pavimento da boca (Tsantoulis et al., 2007). O cancro oral caracteriza-se pelo crescimento anormal e incontável das células da cavidade oral, invadindo e danificando os tecidos contíguos. De acordo com Martín-Hernán, et al (2013), o cancro oral é a sexta doença oncológica mais prevalente no mundo.

A fala, a mastigação, a deglutição e a produção de saliva estão entre as funções mais afetadas por esta doença oncológica. Devido as disfunções provocadas e também a desfiguração derivada da doença, bem como do tratamento, o bem-estar físico, social e psicossocial do doente encontram-se altamente comprometidos (Montoro et al., 2008).

O CO tem uma origem multidimensional e também tem uma grande variedade de modos de desenvolvimento da doença. A maior parte dos casos encontra-se relacionado com o consumo do tabaco, seja ele fumado ou mastigado, ou indivíduos que se encontrem infetados com Papiloma Vírus Humano (HPV). No entanto, observa-se também o desenvolvimento deste cancro em indivíduos sem fatores de risco associados (Scully, Bagan, Hopper & Epstein, 2008).

Este cancro apresenta um comportamento biológico muito irregular, ou seja, não há um padrão no desenvolvimento da doença. Muitos dos CO têm longos períodos de doença, sem qualquer tipo de desenvolvimento de metástases. Contudo, outros começam de forma muito agressiva, com o desenvolvimento de muitas metástases, sendo muito resistentes ao tratamento médico (Scully & Bagan 2010).

Apesar do avanço da ciência e da medicina, e dos tratamentos de quimioterapia e de radioterapia, a esperança de sobrevivência a 5 anos ao CO situa-se nos 55% (Seoane-Romero et al., 2012). Um prognóstico positivo desta doença encontra-se relacionado,

principalmente, com o diagnóstico precoce e também com uma resposta positiva ao tratamento. Sendo que apenas um terço dos casos de CO é diagnosticado precocemente, há que realçar o cuidado que o médico deve ter e também do paciente em identificar algum tipo de sintoma estranho ou de lesão, ainda num estado muito inicial (Bruch & Treister, 2010).

1.2. Epidemiologia

O cancro da cavidade Oral e da orofaringe representa cerca de 2-3% de todos os cancros, estando classificado como o sexto cancro mais prevalente no mundo. Anualmente são diagnosticados 275,000 novos casos em todo o mundo e reportadas 127,000 mortes (Scheer et al., 2016).

O Carcinoma Espino Celular (CEC), que se origina na mucosa oral, representa cerca de 90 % de todas as neoplasias que atingem a cavidade oral, sendo as restantes tumores malignos das glândulas salivares, tumores ósseos, tumores odontogénicos malignos, doenças linforeticulares, melanomas, sarcomas e metástases de tumores primários de diferentes localizações (Martín-Hernán et al., 2013).

O CO surge mais frequentemente no sexo masculino, após a 4ª década. No entanto, tem-se documentado mundialmente o aumento do número deste cancro entre adultos mais jovens e mulheres (Silverman et al., 2010). Tal facto deve-se, possivelmente, ao HPV, e às mudanças de hábitos sexuais, nomeadamente, a prática de sexo oral (Saba et al., 2011), e as mulheres estarem cada vez mais expostas a agentes carcinogénicos, como o tabaco e álcool (Davies & Epstein, 2010).

Em Portugal, a taxa de incidência para o cancro da cavidade oral e faringe, no sexo masculino é de 24.6%, e no sexo feminino é de cerca de 6.5% (RORENO, 2016). Esta enfermidade é responsável por 4% das mortes nos homens em Portugal, sendo nestes a 5ª causa de morte por doença oncológica. Em 2012, ocorreram 1924 novos casos de CO em Portugal, e desses 967 em homens. No referido ano, Portugal ficou colocado em 2º lugar do ranking europeu, com elevada incidência do cancro oral e do lábio, em homens. Na

última década, tem sido observado o aumento da incidência do cancro oral e da orofaringe na população (Monteiro et al., 2016).

1.3. Principais sinais e sintomas

Como referido anteriormente, um diagnóstico num estado inicial do CO pode ser um caminho certo para um prognóstico positivo da doença, salvando assim vidas.

No seu estado inicial, o CO não costuma apresentar nenhum sintoma, ou então apenas é manifestada por uma certa irritação na mucosa oral. Muitas vezes este cancro é detetado apenas quando aparece dor e desconforto, altura em que os indivíduos se dirigem a uma consulta e onde, geralmente, se verifica sintomas característicos das fases mais avançadas da doença (Arnaoutakis et al., 2013).

As duas lesões mais comuns e que são potencialmente malignas que podem originar o CO são: a leucoplasia (Figura 1), que é definida como sendo uma placa branca que não desaparece com a raspagem, não é compatível com uma entidade patológica, clínica e histológica estabelecida (Van der Waal, 2009).



Figura 1: Leucoplasia (fonte: medicine-worlds.com)

A segunda é a eritroplasia (Figura 2), que são lesões atróficas de cor vermelha que podem ou não estar associadas a lesões brancas, passando a chamar-se de eritroleucoplasia (Van der Waal, 2009).



Figura 2: Eritroplasia (fonte: Estomatologia Online)

Apesar destas serem duas lesões que normalmente são precursoras dos CO, Santos & Teixeira (2011) apontam outros sinais que podem fazer com que haja a suspeita de existência desta doença, a saber:

- 1) Sinais Precoces:
 - i) Erosão ou úlcera que não cicatriza;
 - ii) Nódulo ou espessamento da mucosa bucal
- 2) Sinais tardios:
 - i) Desadaptação de próteses;
 - ii) Nódulo cervical ou submandibular;
 - iii) Úlceras com bordos endurecidos.

Quando se verifica a presença de sangramentos, úlceras e linfadenopatia cervical, é sinónimo que a doença já se encontra num estado muito avançado.

No que concerne aos principais sintomas desta doença oncológica, Santos & Teixeira (2011) avançam os seguintes:

- Inchaços ou espessamentos, caroços ou nódulos, áreas ásperas, crostas ou áreas erodidas nos lábios, gengivas ou outras áreas dentro da boca;
- O desenvolvimento de manchas aveludadas brancas, vermelhas ou salpicadas (brancas e vermelhas) na boca;

- Sangramento inexplicável na boca;
- Parestesia inexplicável, perda de sensibilidade, dor ou aumento da sensibilidade em qualquer área da face, boca ou pescoço;
- Feridas persistentes no rosto, pescoço ou boca que sangram com facilidade, não cicatrizando em duas semanas;
- Dor ou sensação de que algo se encontra preso na região posterior da orofaringe;
- Dificuldade em mastigar ou deglutir;
- Dificuldade em falar ou mover a mandíbula ou a língua;
- Rouquidão, dor de orofaringe crónica ou alteração da voz;
- Dor de ouvidos;
- Mobilidade dentária aparentemente inexplicável;
- Perda súbita de peso.

Caso um indivíduo apresente algum destes sintomas deve contactar imediatamente o médico ou o médico dentista.

1.4. Fatores de risco

São vários os tipos de fatores de risco, sendo que alguns não podem ser alterados, como a idade, o sexo ou a raça, enquanto outros podem estar associados com escolhas pessoais ou com estilos de vida, como é o caso de fumar, consumir bebidas alcoólicas ou o tipo de dieta que uma pessoa consome (Koontongkaew, 2013).

Alguém que tenha um fator de risco, ou até mesmo vários, não quer dizer que vá contrair algum tipo de doença e, por outro lado, uma pessoa com um estilo de vida saudável e sem fatores de risco aparentes não quer dizer que não contraia uma doença oncológica. Algumas pessoas que têm CO têm poucos ou até mesmo nenhuns fatores de risco conhecidos enquanto outros que têm fatores de risco, nunca desenvolvem a doença. Mesmo que alguém tenha fatores de risco, é impossível saber com certeza o quanto é que eles contribuíram para o desenvolvimento do cancro (American Cancer Society, 2016).

Tabaco e Álcool

O consumo de tabaco e álcool são considerados os dois fatores de risco mais significativos quando se fala no CO (Koontongkaew, 2013).

A maior parte das pessoas com esta doença oncológica é consumidora de tabaco, sendo que o risco de desenvolvimento destes cancros encontra-se diretamente relacionada com a quantidade e o tempo de consumo. Os fumadores são de 5 a 9 vezes mais propensos a desenvolver este tipo de cancro que os não fumadores, aumentando para 17 vezes em fumadores de 80 ou mais cigarros por dia (Masthan et al., 2012).

O fumo dos cigarros, charutos ou cachimbos pode provocar cancro em qualquer lugar da boca ou da orofaringe, sendo também responsável pelo desenvolvimento do cancro na laringe, pulmões, esófago, rins, bexiga e muitos outros órgãos (American Cancer Society, 2018).

Os produtos de tabaco orais, como é o caso do rapé ou do tabaco solúvel, encontram-se relacionados com cancros da mucosa jugal, gengivas e superfície interna dos lábios. Ao consumir este tipo de produtos por um longo período, o risco de desenvolvimento de cancro aumenta consideravelmente. Estes produtos são passíveis também de causar doenças gengivais, a destruição das cavidades ósseas ao redor dos dentes e perda de dentes. Como é óbvio, é também de extrema importância que os indivíduos com CO ou que foram tratados para o CO, cessem totalmente o consumo deste tipo de produtos (American Cancer Society, 2018). Continuando a fumar, o risco de desenvolver um novo cancro é 2 a 6 vezes maior quando comparado a indivíduos que cessaram o vício (Neville e Day, 2002).

O consumo de álcool aumenta também a probabilidade do desenvolvimento do CO, sendo que cerca de 7 a 10 dos indivíduos com este tipo de doença oncológica são consumidores imoderados de álcool (American Cancer Society, 2018).

Quando existe a combinação entre o consumo de tabaco e de álcool, ocorre um efeito sinérgico no risco de surgimento do CO. Alguns estudos avançam que o risco de CO para quem tem estes fatores de risco associados pode ser até 100 vezes maior do que o risco de pessoas que não fumam nem bebem (Waal, 2009).

Infeção por Vírus do Papiloma Humano (HPV)

O HPV é um grupo constituído por mais de 150 tipos de vírus, sendo que a maioria deles causa um tipo de lesão cutânea chamada de papiloma, comumente conhecida como verruga. A infeção por certos tipos de HPV pode causar vários tipos de cancro, como é o caso do cancro de pénis, colo do útero, vulva, vagina, ânus, boca e orofaringe (Scheer et al, 2016).

Os vários tipos de HPV recebem números para os diferenciar entre eles. O tipo de HPV relacionado com o cancro oral e da orofaringe é o HPV16 (Li, Ni & Xu, 2015).

A maior parte das pessoas com infeção por HPV na boca e orofaringe não apresentam sintomas e apenas uma pequena percentagem desenvolve CO. No entanto, o número de CO ligados ao HPV aumentou dramaticamente durante as últimas décadas. Estes cancros estão a tornar-se cada vez mais comum em pessoas jovens sem historial de abuso de álcool ou de consumo de tabaco. A razão do aumento desta percentagem não é clara, embora se acredite na possibilidade de estar relacionada com as mudanças nas práticas sexuais nas últimas décadas, particularmente do sexo oral (Li et al., 2015).

Género

Outro fator de risco associado ao CO é o género, sendo que os homens têm duas vezes mais probabilidade em desenvolver esta doença oncológica do que as mulheres. Esta razão prende-se com o facto de, culturalmente, os homens beberem e fumarem mais do que as mulheres (American Cancer Society, 2018).

Idade

Os CO costumam levar muitos anos a desenvolver-se pelo que estes não são muito comuns em jovens. A maior parte dos indivíduos com este tipo de cancro tem mais de 55 anos quando estes são diagnosticados pela primeira vez. No entanto, esta tendência encontra-se a mudar à medida que vão aumentando os casos de cancro ligados ao HPV (Scheer et al., 2016).

Raios Ultravioleta (UV)

A luz solar é a principal fonte de raios UV para a maioria das pessoas. Os cancros no lábio são mais comuns em pessoas que têm trabalhos ao ar livre, onde se encontram expostas à luz solar por períodos mais longos de tempo (Bruch & Treister., 2010).

Dieta

Uma dieta pobre em frutas e vegetais encontra-se diretamente ligada a um aumento do risco de CO (Neville & Day, 2002). Como comentado previamente, os alimentos que consumimos, podem ser responsáveis pelo aumento de produção de ERO na cavidade oral e, conseqüentemente, gerar CO (Żukowski et al., 2018).

Sistema Imunitário

Os CO são mais comuns em pessoas com problemas ao nível do sistema imunitário. Um sistema imunitário fragilizado pode ser devido a certas doenças presentes no momento do nascimento, à presença de Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e também a certos medicamentos, como é o caso dos imunossupressores que são administrados após transplantes (Epstein & Elad, 2015)

Doença do Enxerto contra o Hospedeiro

Esta doença é uma condição que ocorre por vezes após um transplante de células. Durante este procedimento médico, as células estaminais do sangue de um dador são utilizadas para que se substitua a medula óssea que foi destruída por uma doença, pela quimioterapia ou por radiação. A Doença do Enxerto contra o Hospedeiro ocorre quando as células-

tronco dadoras reconhecem as células do doente como estranhas, lançando um ataque contra elas. Esta doença pode afetar muitos tecidos do corpo, incluindo aqueles que se situam na boca, aumentando por isso o risco do CO (American Cancer Society, 2018).

Síndromes Genéticas

Indivíduos com certas síndromes de origem genética, apresentam um risco muito alto de cancro na boca e na orofaringe. Uma das mais conhecidas síndromes causadoras de CO é a Anemia de Fanconi. Esta é uma condição que pode ser causada por defeitos hereditários nos genes que ajudam a reparar o ADN. Os indivíduos com esta síndrome costumam ter patologias hematológicas em idade precoce, o que pode originar outras condições como por exemplo a leucemia ou a anemia aplástica, havendo também um grande risco de desenvolvimento de CO numa idade jovem (Sarode *et al.*, 2016)

Líquen plano:

Esta doença ocorre principalmente em pessoas de meia-idade. Na maioria das vezes a pele, geralmente atacada por uma erupção cutânea e por muita comichão, afeta o revestimento da boca e da orofaringe, aparecendo como pequenas linhas brancas ou pontos. A forma crónica desta doença pode aumentar ligeiramente o risco de CO, devido ao *stress* oxidativo gerado na região (Canto et al, 2010).

Existem alguns fatores de risco que, apesar de não serem comprovados, são muito associados ao aparecimento e ao desenvolvimento do CO, nomeadamente:

Saúde Oral

Alguns estudos sugerem que a saúde geral da boca, dentes e gengivas pode ter impacto na cavidade oral e também no risco de CO devido a mudanças do microbioma oral. A má higiene oral, que pode levar a perda de dentes, pode também estar relacionado com este tipo de cancro (Farquhar *et al.*, 2017).

A utilização de elixir bucal com um grande teor de álcool pode ser associado a um risco maior de CO. No entanto, algumas pesquisas recentes colocam esses resultados em causa. Fazer o estudo desta possível ligação revela-se uma tarefa muito complexa uma vez que

os fumadores e consumidores de álcool (que já possuem um risco aumentado de desenvolvimento deste cancro) são mais propensos a utilizar este tipo de produtos do que aqueles que não fumam nem bebem (Farquhar *et al.*, 2017).

Traumatismo por Próteses Desadaptadas

Tem sido sugerido que o traumatismo, a longo prazo, na mucosa oral causado pela colocação de próteses é um fator de risco para o desenvolvimento do CO. No entanto muitos estudos não encontram um aumento do risco em utilizadores de próteses totais (Farquhar *et al.*, 2017).

As próteses mal ajustadas podem potenciar o aprisionamento de agentes que, comprovadamente, causam cancro, como é o caso do álcool e das partículas de tabaco, aumentando assim a probabilidade de desenvolvimento de CO (Farquhar *et al.*, 2017).

É, então, importante, que todos aqueles que usam próteses dentárias devam removê-las durante a noite, limpá-las e lavá-las cuidadosamente todos os dias e que próteses desadaptadas sejam corrigidas.

1.5. Diagnóstico

Em todas as doenças oncológicas, o estado clínico da doença no momento do diagnóstico é um fator extremamente determinante no prognóstico da doença, no que concerne ao seu tratamento ou mortalidade, sendo que o CO não é exceção. São vários os fatores que influenciam o momento do diagnóstico e estes têm a ver principalmente com variáveis clínicas e sociodemográficas. No que concerne às variáveis clínicas, muitas vezes as pessoas apenas consultam o seu médico quando sentem sintomas extremamente dolorosos e que afetam a sua vida diária, sendo que no CO, os primeiros estados são geralmente assintomáticos, fazendo com que a consulta de diagnóstico seja muitas vezes feita quando a doença já se encontra num estado muito avançado. Relativamente a variáveis sociodemográficas, pode-se considerar a relutância por parte da pessoa em consultar um médico, devido à falta de acesso a cuidados de saúde, especialmente em pessoas com baixos rendimentos económicos (Ho *et al.*, 2012).

Os profissionais de saúde, em particular os médicos dentistas, têm um papel fundamental na identificação de sinais que possam indicar a presença de CO, sendo responsáveis pelo encaminhamento dos doentes para instituições de tratamento oncológico de modo a que sejam realizados exames de diagnóstico e posteriormente de tratamento, sendo que quanto mais cedo esta identificação for feita maior é a probabilidade de sobrevivência das pessoas. É, por isso, de extrema importância que estes profissionais possuam uma formação adequada, sendo esta formação periodicamente atualizada, na área da prevenção e deteção precoce do CO. Se as lesões cancerígenas ou as lesões precursoras de cancro, forem identificadas numa fase inicial, os profissionais de saúde têm nas suas mãos a capacidade de melhorar as taxas de sobrevivência dos doentes (Messadi, Wilder-Smith, & Wolinsky, 2009).

O diagnóstico de CO baseia-se, na maior parte das situações, no exame clínico e na biópsia, sendo seguida pelo exame histológico, devendo depois ser avaliado o estadió do tumor através da classificação desenvolvida pela União para Controlo Internacional de Cancro (UICC), chamada Classificação TNM (Tumor-Nódulos-Metástases), que se encontra na sua 8ª edição (Lydiatt et al., 2017) (Tabela 1):

Tabela 1: Classificação TNM (Adaptado de Lydiatt et al, 2017)

T	TX	Tumor Primário não pode ser avaliado
	T0	Não há evidência de tumor primário
	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Tumor com 2 cm ou menos na sua maior dimensão e 0,5 cm ou menos de profundidade de invasão (DOI)
	T2	Tumor de 2 cm ou menos com DOI menor do que 0,5 cm e maior do que 1 cm ou tumor com mais de 2 cm mas menos ou 4 cm na sua maior dimensão e DOI de até 1 cm
	T3	Tumor com mais de 4 cm na sua maior dimensão ou qualquer tumor com mais do que 1cm de DOI
	T4a	Doença localizada e moderadamente avançada. Cavidade Oral: Tumor que invade através da cortical óssea mandíbula, nervo alveolar inferior, músculos extrínsecos ou profundos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso) assoalho de boca, seio maxilar ou pele do rosto (queixo ou nariz).

	T4b	Doença localizada e muito avançada. Tumor que invade o espaço mastigador, placas pterigoideias, base do crânio ou encerramento da artéria carótida interna.
N	NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
	N0	Ausência de metáteses nos linfonodos regionais
	N1	Metástase num único linfonodo homolateral de 3 cm ou menos na sua maior dimensão
	N2a	Metástase num único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm, mas inferior a 6 cm na sua maior dimensão
	N2b	Metástase em linfonodos múltiplos, homolaterais, nenhum deles com mais de 6 cm na sua maior dimensão
	N2c	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm na sua maior dimensão
	N3a	Metástase num linfonodo com mais de 6 cm na sua maior dimensão, sem extensão extranodal
	N3b	Metástase num único ou em múltiplos linfonodos, com extensão clínica extranodal
M	M0	Sem metáteses à distância
	M1	Com metáteses à distância

1.5.1. Diagnóstico precoce

Apesar dos numerosos avanços nos tratamentos do CO, a taxa de sobrevivência em 5 anos ainda se mantém muito baixa, não chegando aos 50% (Awan, Shankargouda, Islam & Mohammed, 2016). Como já foi visto anteriormente, este tipo de cancro é particularmente alarmante uma vez que no estadio inicial este é, normalmente, assintomático, e por isso, muitas vezes, não é detetado pelos indivíduos. Ao CO encontra-se associado uma grande mortalidade uma vez que este é frequentemente descoberto muito tarde, quando já se encontra bastante desenvolvido (Scully & Bagan 2010).

Geralmente, este é descoberto apenas depois do cancro se ter espalhado para os gânglios linfáticos regionais ou quando se verificam algum tipo de sintomas associados. O prognóstico neste estadio é significativamente pior do que quando é detetado precocemente. Também num estadio mais avançado de doença existe uma maior probabilidade de metástases, sendo que o tumor primário tem também mais tempo para invadir mais profundamente as estruturas locais (Awan et al., 2016)

Para fazer face a este problema, uma das soluções seria aumentar a capacidade dos profissionais de saúde oral em detetar lesões ou doenças orais que sejam potencialmente malignas e que possam dar origem ao CO e assim prevenir o aparecimento ou detetar o aparecimento desta doença no seu estadio inicial, iniciando-se assim o tratamento mais cedo aumentando a probabilidade de sobrevivência.

O rastreio aparece no âmbito do CO como um importante método de diagnóstico precoce. Em medicina, o rastreio é uma estratégia utilizada para detetar uma doença em indivíduos que não apresentam qualquer tipo de sinais ou sintomas de uma determinada doença ou um exame realizado a um determinado grupo de indivíduos assintomáticos de forma a detetar aqueles que têm uma maior probabilidade em desenvolver uma dada doença. O objetivo do rastreio é identificar a doença de forma precoce, de modo a possibilitar assim uma intervenção e tratamento mais precoce na esperança de reduzir a mortalidade e o sofrimento associado a essa doente (Awan, 2014).

O exame físico é o método mais comum utilizado para o rastreamento do CO devido à maior acessibilidade da cavidade oral. Tradicionalmente, tem sido a base do rastreamento do cancro oral durante anos, mas, no entanto, a sua utilidade permanece controversa. Embora o exame físico possa ser útil na descoberta de algumas lesões orais, este não possui a capacidade e a precisão para identificar todas as lesões pré-malignas orais, sendo que a sua deteção depende da experiência e também das competências desenvolvidas do médico dentista. O exame físico também não deteta com precisão a pequena porção de lesões biologicamente relevantes que, provavelmente, são passíveis de progredir para cancro (Linger, Kalmar & Speight, 2008).

Além do mais, como refere Awan (2014), este é um teste subjetivo e, portanto, o seu desempenho varia de médico para médico tendo em conta a sua formação e as suas competências clínicas.

O diagnóstico de lesões potencialmente malignas e de CO depende da realização de uma biópsia, seguido de uma avaliação histopatológica por parte de um patologista. No entanto, até mesmo este procedimento pode ter várias limitações. Por exemplo, a biópsia ao tecido é um procedimento invasivo caro e muitas vezes demorado e também a interpretação diagnóstica da amostra do tecido sofre de variabilidade inter e intra-observador (Linger et al., 2008). Existe por isso uma grande necessidade em desenvolver novas ferramentas de rastreamento que tenham a capacidade de detetar com precisão o CO nos seus estadios mais iniciais.

De acordo com Awan et al. (2016), as tecnologias óticas como o uso de azul de toluidina, biópsia com escova (brush test), métodos de quimiluminescência e autofluorescência, apresentam um bom potencial de diagnóstico precoce de CO. Estas fornecem uma avaliação em tempo real através de um exame muito pouco invasivo, eliminando o tempo de espera, uma vez que o resultado é em tempo real. Dentro das tecnologias óticas, a autofluorescência é a mais investigada para a deteção e caracterização de lesões orais, sendo simples e de fácil utilização e não apresentando um preço elevado, fornecendo resultados em tempo real, sendo esta técnica altamente sensível às alterações da mucosa oral (Awan et al., 2016).

A coloração vital, por exemplo, tem como base a ligação de um corante às células tumorais. Um dos corantes mais utilizados é o Azul de Toluidina, um corante metacromático que, seletivamente, ligam-se a componentes dos ácidos nucleicos, sendo baseado na teoria de que o conteúdo destes componentes é maior nos tecidos displásicos do que nos tecidos não displásicos. Este é um método simples, e pode ser utilizado e interpretado pelos médicos dentistas no momento da consulta. Apesar de ser muito útil, especialmente como uma técnica adjuvante de diagnóstico, este apresenta uma especificidade limitada, devido à sua tendência para se ligar a tecidos caracterizados com uma rápida divisão celular (Awan et al., 2016)

Brocklehurst et al. (2013), afirmam não haver evidências para apoiar o uso de tecnologias adjuvantes como uso de azul de toluidina, biópsia com escova (brush test) ou imagem por autofluorescência como uma ferramenta de triagem para reduzir a mortalidade por CO. As suas limitações incluem: a falta de experimentos clínicos metodologicamente sólidos, a sua correlação com alterações histológicas e o impacto dessas técnicas na sobrevivência de um paciente e no risco de recorrência da doença (Messadi, 2013). Macey et al (2015) concluíram no seu estudo que nenhum dos testes adjuvantes pode ser recomendado como substituto do padrão de biópsia e avaliação histológica, atualmente utilizados.

A biópsia e a avaliação histopatológica continuam a ser o único teste definitivo para o diagnóstico de CO. Os médicos devem permanecer céticos quanto ao potencial benefício que esses dispositivos podem oferecer na prática (Carreras-Torras & Gay- Escoda, 2015; Lingen et al., 2017)

1.6. Tipos de Cancro Oral

Como já foi dito anteriormente, o CO envolve diferentes locais da cavidade oral. Por essa razão, existem vários tipos de CO que se podem desenvolver nos indivíduos. De seguida serão apresentados os principais tipos de CO.

Cancro na Língua

De acordo com Santos & Teixeira (2011), o cancro na língua é a neoplasia maligna mais comum na cavidade oral, sendo as regiões mais afetadas os bordos e a superfície ventral da língua (Figura 3).



Figura 3: Aspeto do cancro na língua (fonte: The MSD Manuals)

Os sintomas mais frequentes associados ao cancro na língua são a odinofagia (deglutição dolorosa), sangramento, otalgia (sintoma de dor no ouvido, onde se inclui também a orelha externa), úlcera ou nódulo que não desaparece ou ainda uma mancha branca ou vermelha que não desaparece. Pode ainda correr erosão na língua e aumento dos gânglios cervicais, assim como a fixação da língua (Liu et al., 2016).

Os principais fatores de risco associados ao cancro da língua são: ser fumador, o consumo de álcool, sistema imunitário fragilizado, má higiene oral, candidíase crónica, ser do sexo masculino e com mais de 50 anos e ser portador de HPV (Santos & Teixeira, 2011).

O tratamento do cancro da língua vai depender do tamanho do tumor e se este invadiu os gânglios linfáticos, sendo os tratamentos preferidos, a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia cervical. Quando se está presente a um tumor de pequenas dimensões recomenda-se a realização de uma cirurgia. Quando o tumor é de grandes dimensões, o tratamento mais utilizado é a combinação entre a cirurgia e a radioterapia. (Liu et al., 2016).

Cancro do Pavimento da Boca

Segundo Santos & Teixeira (2011) este cancro corresponde a cerca de 28% a 35% de tumores desenvolvidos na cavidade oral. É um tumor que nas suas fases iniciais é

assintomático, aparecendo em locais visualmente de difícil acesso, sobre a forma de nódulo ou de uma úlcera (Figura 4). A maior parte dos indivíduos é diagnosticado com cancro do pavimento da boca numa fase já avançada, uma vez que só recorre ao médico quando aparece dor e desconforto. (Santos & Teixeira, 2011).

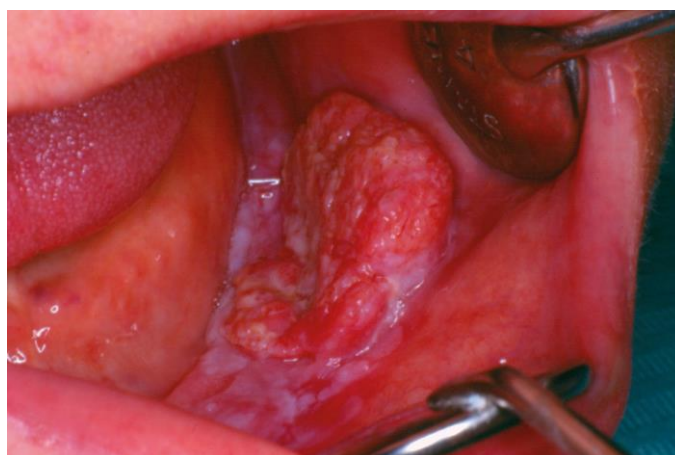


Figura 4: Aspetto do cancro do pavimento da boca (fonte: Ordem dos Médicos Dentistas)

São também sinais clínicos a ter em conta desta patologia a hemorragia, halitose, fixação da língua, gânglios cervicais aumentados. Também a mandíbula contígua à lesão pode ser invadida, havendo a necessidade de averiguar, por via de Tomografia Axial Computarizada (TAC) ou ressonância magnética (RM), se existe invasão do osso (Santos & Teixeira, 2011).

Os tratamentos mais indicados para esta patologia são a cirurgia, a quimioterapia, a radioterapia e o esvaziamento ganglionar (Santos & Teixeira, 2011).

Cancro no Lábio

Este cancro representa aproximadamente 20% a 30% do total dos CO, sendo que a localização mais frequente é no lábio inferior, que se encontra mais exposto à radiação UV. Esta patologia apresenta-se sobre a forma de úlcera de bordos irregulares, que sangra mas não cicatriza (Figura 5) (Zini, Czerninski & Sgan-Cohen, 2010).



Figura 5: Aspeto de uma úlcera indicativa de cancro no lábio (fonte: medicinas e cirurgias)

Este carcinoma, no seu estadio inicial, é, regra geral, assintomático, sendo a presença de uma lesão que não cicatriza o sinal mais comum que faz as pessoas dirigirem-se a um médico de forma a realizar um primeiro diagnóstico (Moretti et al., 2011).

Neste cancro em particular, considera-se que o principal fator de risco sejam as mutações originadas pela radiação UVA e UVB uma vez que estas têm a capacidade de alterar a capacidade de reparação das células. O tabaco também é visto como um dos principais fatores de risco, sendo que os principais afetados são homens com mais de 40 anos de idade (Zini et al., 2010).

No que concerne ao tratamento, a cirurgia é o mais comum, sendo necessário a remoção da pele, músculo e mucosa de forma a garantir uma margem de segurança e garantir que todo o tumor seja, efetivamente, removido (Moretti et al., 2011).

Cancro da Mucosa Jugal

O cancro da mucosa jugal possui uma frequência variável, sendo que a sua taxa de sobrevivência aos cinco anos varia entre os 15% e os 40 %, dependendo do estadio da doença (Santos & Teixeira, 2011).

De acordo com Santos & Teixeira (2011) este é um tipo de cancro que se encontra altamente associado a hábitos e estilos de vida. Os mesmos autores apontam como

principais fatores de risco o álcool, o tabaco, a má higiene oral, o sistema imunitário debilitado, a candidíase crónica, ser homem e com uma idade superior a 50 anos.

Os sinais típicos associados a este tipo de CO são: a leucoplasia, a eritroplasia, lesão exofítica e a lesão muscular que invadem os planos musculares e cutâneo. Em termos de tratamento, os mais utilizados são a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia (Santos & Teixeira, 2011).

Cancro das Glândulas Salivares

Este é um tipo de cancro raro, representando cerca de 3% de todas as neoplasias da cavidade oral. Estes podem ser divididos em dois tipos: os epiteliais e os não epiteliais. Nos primeiros encontram-se incluídos o tumor de Whartin, o adenoma monomórfico, o papiloma intraductal, oncocitoma e os neoplasmas sebáceos, enquanto que no segundo grupo incluem-se o hemangioma, o angioma, o linfagioma, o lipoma e tumores da bainha neural (Santos & Teixeira, 2011).

Clinicamente, este tumor apresenta-se como uma massa predominante na face, situada no pescoço, no pavimento da boca ou na direção da mandíbula. Um aumento repentino desta massa indica que ocorreu uma hemorragia, uma infeção ou uma degeneração maligna (Figura 6) (Santos & Teixeira, 2011).



Figura 6: Cancro nas glândulas salivares (fonte: Payro)

Também nos sinais clínicos encontram-se incluídos a tumefação fixa ou móvel, a parésia ou paralisia do nervo facial Santos & Teixeira, 2011).

Cancro do rebordo gengival

Segundo Santos & Teixeira (2011), este tipo de neoplasia representa cerca de 7% a 10% dos CO. A taxa de sobrevivência de um tumor relativamente pequeno e localizado é de 60% a 70%. Mas quando se está perante a ocorrência de metátese, a taxa de sobrevivência desce drasticamente para os 25%.

Este cancro pode apresentar-se como uma lesão exofítica ou úlcera com bordos elevados. Outros sinais clínicos desta patologia são a hemorragia gengival, dor, leucoplasia e eritroleucoplasia (Figura 7) (Santos & Teixeira, 2011).



Figura 7: Cancro do rebordo gengival (fonte: Estomatologia Online)

Como referido anteriormente, o estado inicial deste cancro é assintomático, pelo que as pessoas demoram muito a dirigirem-se a uma consulta. Os sintomas iniciais são a hemorragia, a mobilidade dentária, a dor na deglutição, disfagia, e atraso na cicatrização (Dhawad & Nimonkar, 2011).

2. ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÉNIO (ERO)

2.1. ERO e o Cancro

O cancro é uma doença genética causada por fatores internos, tais como: mutações herdadas, hormonas e condições imunológicas; e fatores ambientais / adquiridos, como: tabaco, dieta, radiação e organismos infecciosos. Esses fatores modulam alguns elementos celulares importantes, incluindo genes como proto oncogenes, genes supressores de tumores e genes de reparo do ácido desoxirribonucleico (ADN) por meio de intermediários celulares (Sadikovic, Al-Romaih, Squire, & Zielenska 2008).

Os intermediários celulares são comparativamente instáveis, mas influenciam as vias de sinalização celular, que são medidas principalmente por alguns fatores de transcrição. Um dos principais intermediários celulares são as espécies reativas de oxigénio (ERO), produzidas em todos os organismos aeróbicos (Prasad, Gupta & Tyagi, 2017). Em níveis baixos, as ERO apresentam efeitos benéficos, regulando a sinalização intracelular e a homeostase; enquanto em acumulações excessivas, as ERO causam vários distúrbios, incluindo carcinogénese na cavidade oral (Figura 8) (Acharya, Das, Chandhok & Saha, 2010).



Figura 8: Produção excessiva de ERO como causa da progressão de múltiplos cancros (Adaptado de Prasad, et al., 2017)

As ERO estão há muito tempo associadas ao cancro, desde que diferentes tipos de células tumorais demonstraram produzir elevados níveis de ERO, comparativamente a células homólogas normais (Panieri & Santoro, 2016).

As ERO são geralmente consideradas subprodutos do consumo de oxigénio e do metabolismo celular, formados pela redução parcial do oxigénio molecular (Zorov, Juhaszova & Sollott. 2014). Como podemos ver na Tabela 1, entre as ERO existem os radicais livres, altamente instáveis, bem como, moléculas que não são radicais livres, mais estáveis e difusíveis (Żukowski, Maciejczyk & Waszkiel, 2018).

Tabela 2: Espécies Reativas de Oxigénio (ERO)

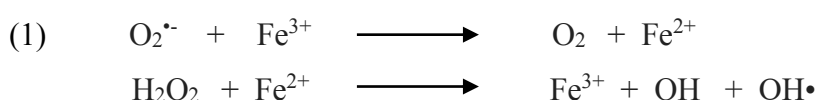
Espécies Reativas de Oxigénio	
Radicais	Não Radicais
Superóxido ($O_2^{\bullet-}$)	Peróxido de Hidrogénio (H_2O_2)
Hidroxilo (OH^{\bullet})	Ácido Hipocloroso ($HOCl$)
Hidroperoxila (HO_2^{\bullet})	Ozónio (O_3)
Alcoxilo (RO^{\bullet})	Oxigénio Singleto (O_2)
Peroxilo (ROO^{\bullet})	Ácido Peroxinitroso ($ONOOH$)
	Ácido Hipoiódico (HOI)
	Ácido Hipobromoso ($HBrO$)

Os radicais derivados de oxigénio mais importantes são o radical hidroxilo (OH^{\bullet}), superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e radical hidroperoxila (HO_2^{\bullet}); as ERO que não são radicais incluem: peróxido de hidrogénio (H_2O_2), ácido hipocloroso ($HOCl$), oxigénio singleto (O_2) ácido peroxinitroso ($ONOOH$) (Żukowski et al., 2018). O H_2O_2 é capaz de se difundir através das membranas e na presença de iões metálicos (Fe^{2+} , Cu^+), decompõe-se no radical OH^{\bullet} . Ao contrário do $O_2^{\bullet-}$ e do H_2O_2 , não há antioxidante capaz de neutralizar o OH^{\bullet} , sendo portanto, o radical livre mais reativo nos sistemas vivos (Żukowski et al., 2018).

O $O_2^{\bullet-}$ e H_2O_2 são as ERO mais bem estudadas no cancro (Moloney & Cotter, 2018). Como resultado de reações entre as ERO e substâncias orgânicas, são formados novos radicais livres orgânicos, como o radical alcóxido (RO^{\bullet}), peróxido (ROO^{\bullet}), bem como substâncias que não são radicais livres: ácido hipoiódico (HOI) e o ácido hipobromoso ($HBrO$) (Żukowski et al., 2018).

Acredita-se que níveis elevados de ERO sejam oncogénicos, causando lesões ao ADN, proteínas e lípidos, promovendo instabilidade genética e tumorigénese (Roy, et al., 2015). As ERO também atuam como moléculas sinalizadoras de cancro, contribuindo para o crescimento anormal das células, metástases, resistência à apoptose, angiogénese e, em alguns tipos de cancro, um bloqueio na diferenciação (Moloney, Stanicka & Cotter, 2017). Sabharwal & Schumacker (2014) afirmam que, níveis elevados de ERO são pró-tumorigénicos, resultando na ativação de vias de sinalização pró-sobrevivência, perda da função do gene supressor de tumor, aumento do metabolismo da glucose, adaptações à hipóxia e geração de mutações oncogénicas.

Em condições fisiológicas, as ERO são produzidas na cadeia respiratória, durante a respiração celular e reações oxidativas catalisadas por NADPH oxidase (NOX), xantina oxidase (XO) ou L-aminoácido oxidase (LAAO) (Żukowski et al., 2018). Também são produzidos em reações de radicais livres catalisadas por metais, por exemplo a reação de Fenton (1) (Fenton, 1894).



O $O_2^{\bullet-}$ é formado a partir do O_2 molecular ao aceitar um único eletrão da cadeia transportadora de eletrões (ETC) nas mitocôndrias ou nos NOXs. As enzimas superóxido dismutase (SOD) convertem $O_2^{\bullet-}$ em H_2O_2 . O H_2O_2 pode então passar pela reação de Fenton com o Fe^{2+} para formar OH^{\bullet} , que é extremamente reativo, causando lesões ao ADN, proteínas e lípidos. O H_2O_2 pode ser reduzido e convertido em água (H_2O) por peroxirredoxinas (PRX), glutatióno peroxidases (GPX) e catalases (CAT). O H_2O_2 é uma molécula de sinalização importante envolvida no cancro pela diferenciação celular, lesão no ADN, adaptação metabólica e resistência a fármacos, resultando no desenvolvimento e progressão da doença (Żukowski et al., 2018). (Figura 9).

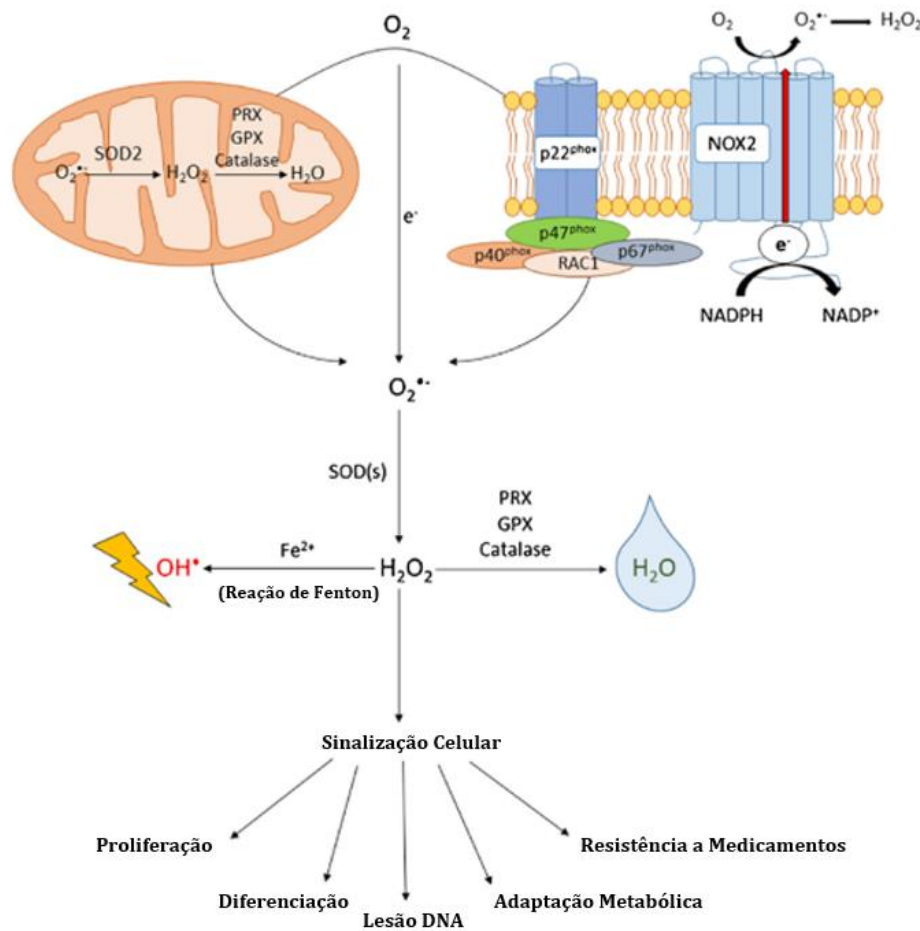


Figura 9: Produção e Regulação de ERO (Adaptado de Moloney & Cotter, 2018)

A principal função da defesa antioxidante é de evitar a acumulação de excesso de ERO e manter um equilíbrio de oxidação-redução (redox) (Moloney & Cotter, 2018). A capacidade antioxidante das células tumorais elimina as ERO em excesso, mantendo níveis pró-tumorigênicos, permitindo que a doença progrida e desenvolva resistência à apoptose (Gorrini, Harris & Mak, 2013).

A produção de ERO contribui para a instabilidade genômica e causa lesões ao ADN das células cancerígenas, acarretando implicações relevantes, tais como a resistência à terapia medicamentosa, bem como uma ocorrência elevada de reincidência (Pelicano, Carney &

Huang, 2004). No entanto, os níveis tóxicos de produção de ERO pelas células cancerígenas são antitumorigênicos, resultando num aumento do *stress* oxidativo e na indução da detecção de células tumorais (Nogueira et al., 2008). Por esse motivo, as terapias usadas para eliminar ERO ou aumentar a sua produção podem ser terapias potencialmente eficazes contra o cancro, embora seja um conceito desafiador (Moloney & Cotter, 2018).

2.2. Mecanismo de Ação de ERO no Cancro

O desenvolvimento do cancro é caracterizado pela ação cumulativa de múltiplos eventos que ocorrem em uma única célula, e pode ser descrito em três estádios: iniciação, promoção e progressão (Figura 10). As ERO estão envolvidas em todas estas etapas e o efeito do *stress* oxidativo em determinado estadio da carcinogénese é diretamente proporcional ao tipo e a reatividade dos radicais envolvidos (Choudhari et al., 2014).

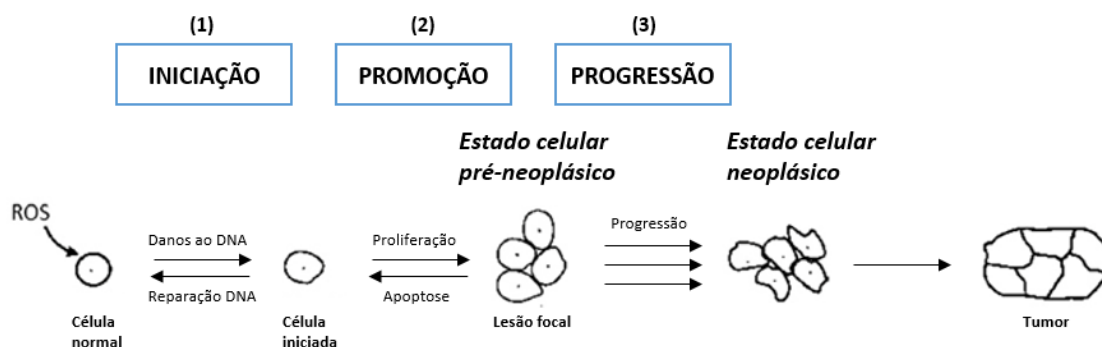


Figura 10: Estádios da Carcinogénese (Adaptado de Fuchs-Tarlovsky, 2013)

A iniciação resulta quando uma célula normal sustenta uma mutação no ADN que, quando prosseguida por uma sequência de mutações de ADN, resulta na fixação da mutação, produzindo uma célula “iniciada”. O início do cancro por ERO é suportado pela presença de modificações oxidativas do ADN em tecidos com células cancerígenas (Poulsen, Prieme & Loft, 1998).

O estadio de promoção é caracterizado pela expansão clonal das células iniciadas, pela indução da proliferação celular e/ou inibição da apoptose (Valko et al., 2006). O *stress* oxidativo está fortemente envolvido nesse estadio. As ERO podem estimular a expansão de clones celulares mutados, modulando temporariamente os genes que estão relacionados à proliferação ou morte celular e regulando a atividade de certos fatores de transcrição que controlam o crescimento celular e a oncogénese (Choudhari et al., 2014). Um baixo nível de *stress* oxidativo pode estimular a divisão celular no estadio de promoção e, portanto, promove o crescimento do tumor. Isso implica que a produção de ERO durante esse estadio é o principal mecanismo de promoção de tumores relacionados a ERO (Choudhari et al., 2014).

As ERO também contribuem para o último estadio da carcinogénese, a Progressão. Nesta fase, a geração de grandes quantidades de ERO pode contribuir para mutar, inibir antiproteases, aumentar a atividade das metaloproteinases de matriz (MMPs) e prejudicar os tecidos locais (Shinohara et al., 2010).

Níveis aumentados de bases de ADN modificadas oxidativamente podem contribuir para a instabilidade genética e potencial metastático da célula tumoral em cancros totalmente desenvolvidos (Schmielau & Fin, 2001). As ERO são cruciais para desencadear uma resposta angiogénica, importante na metastização do cancro (Maulik, 2002).

As ERO, formadas através de vários eventos e vias, reagem e danificam os componentes celulares, e contribuem para a transformação neoplásica (Wells et al, 2009).

2.3. ERO na Cavidade Oral

A cavidade oral é o único local no corpo humano sujeito a vários fatores externos, como alimentos, ar, microrganismos (bactérias, vírus e fungos), além de xenobióticos (tabaco, álcool, materiais dentários e medicamentos). Embora a principal fonte de radicais livres no organismo seja o metabolismo fisiológico, alguns desses agentes têm um potencial oxidante e têm a capacidade de gerar ERO, o que pode levar a efeitos adversos à saúde na cavidade oral (Żukowski et al., 2018) (Figura 11).

Sendo a cavidade oral para o consumo de alimentos, os tecidos orais são expostos a uma variabilidade de substâncias, texturas e temperaturas. Por exemplo, o consumo de álcool pode resultar em desequilíbrio oxidante-antioxidante devido a uma diminuição de antioxidantes e quantidades excessivas de produção de radicais livres, o que pode levar ao início do cancro oral (Choudhari et al., 2014).

As condições inflamatórias dos tecidos da cavidade oral são bastante comuns. As mais prevalentes são gengivite e periodontite, afetando 50-90% da população. As ERO são produzidas endogenamente pelos fagócitos, a fim de destruir patógenos que, ao mesmo tempo, podem danificar os tecidos circundantes, gerando *stress* oxidativo (Avezov, Reznick & Aizenbud, 2015).

O tabaco contém mais de 4800 substâncias tóxicas, incluindo mais de 400 substâncias pró-oxidativas e cancerígenas. Esse grande número e variedade de radicais livres no tabaco tornam-no um dos mais poderosos indutores de *stress* oxidativo na cavidade oral. A exposição da saliva ao tabaco, aumenta a produção de oxidantes, que causa alteração protéica na forma de oxidação das proteínas e diminuindo a atividade enzimática (Żukowski et al., 2018).

A dieta rica em gordura, a dieta rica em proteínas, a ingestão de alimentos quentes e não apenas o consumo de alimentos, mas também a maneira como os mesmos são preparados podem ser responsáveis pelo aumento da produção de radicais livres na cavidade oral (Żukowski et al., 2018).

Żukowski et al. (2018), afirma que, os materiais dentários e tratamentos dentários (como ozonioterapia, laser, substâncias clareadoras, agentes de desinfecção de canais, resinas compostas dentárias, aparelhos ortodônticos fixos) que aumentam a produção de ERO, são comumente usados na prática clínica, não se podendo removê-los do uso diário, apesar dos possíveis efeitos colaterais indesejados e tóxicos.

Os mesmos autores dizem que os profissionais de medicina dentária também precisam ser protegidos das fontes de ERO. Mais afirmam que, cuidados especiais devem ser prestados aos seguintes grupos - indivíduos com doenças metabólicas (obesidade, resistência à insulina, diabetes), indivíduos com doenças autoimunes (Sjogren, artrite

reumatoide, esclerodermia sistêmica), indivíduos com cancro e indivíduos com doenças neurodegenerativas relacionadas ao *stress* oxidativo levando a lesões sistêmicas e orgânicas (incluindo a cavidade oral).

As glândulas salivares maiores e menores constituem uma parte essencial do sistema da cavidade oral. A saliva produzida pelas glândulas salivares tem funções tampão, antibacteriana, lubrificante e remineralizante, mas também é uma fonte rica de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, mantendo o equilíbrio redox e prevenindo distúrbios da homeostase redox na cavidade oral e em todo o corpo. Um dos antioxidantes salivares mais importantes é a peroxidase salivar (Px), uma enzima salivar responsável pela redução do H_2O_2 citotóxico à H_2O . Outras proteínas salivares com propriedades antioxidantes incluem enzimas antioxidantes, albuminas, transferrina, lactoferrina e ceruloplasmina. Portanto, a cavidade oral é a primeira linha de defesa do corpo contra os radicais livres de oxigênio. No entanto, em uma situação de aumento da produção de espécies reativas de oxigênio ou diminuição da capacidade de sistemas antioxidantes, podem ocorrer lesões oxidativas aos componentes celulares (Żukowski et al., 2018).

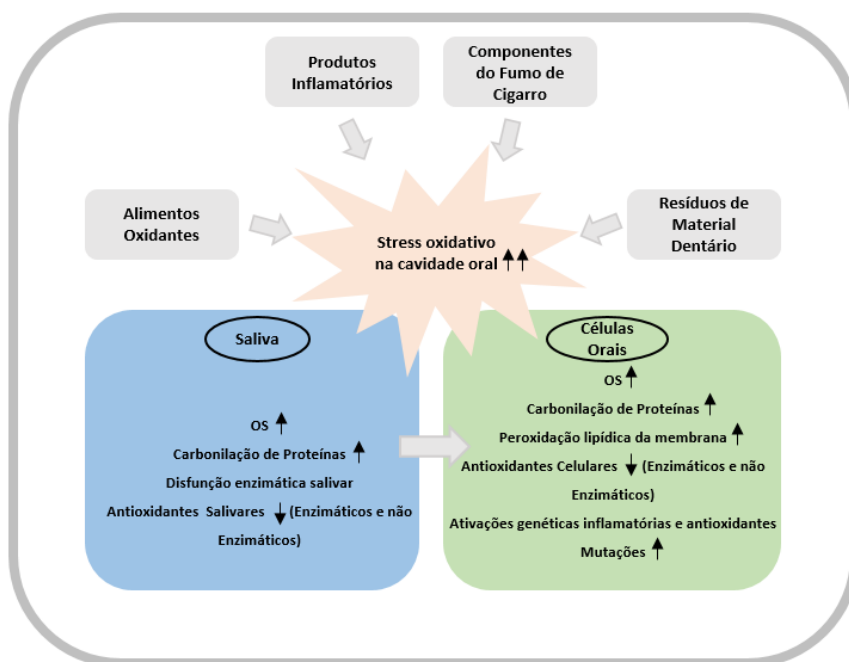


Figura 11: Efeito do *stress* oxidativo na cavidade oral (Adaptado de Avezov et al., 2015)

3. ANTIOXIDANTES

Os antioxidantes constituem o mecanismo celular de defesa contra as concentrações elevadas de espécies reativas, principalmente ERO (Oh, Giles, Landar & Darley-USmar, 2008). Um desequilíbrio entre os mecanismos de defesa antioxidante e os oxidantes leva a lesões às células e tecidos, resultando em cancro (Choudhari et al., 2014).

Os antioxidantes podem ser enzimáticos (endógenos) ou não enzimáticos (exógenos) e podem ser hidrossolúveis ou lipossolúveis; e são abundantes em frutas e vegetais, bem como em outros alimentos, como nozes, grãos, algumas carnes, aves e peixe (Choudhari, et al., 2014). De acordo com Jawanda (2009), os sistemas antioxidante enzimáticos e não enzimáticos trabalham sinergicamente e em combinação entre si para proteger células e sistemas orgânicos contra lesões causadas pelos radicais livres e, consequentemente, o aparecimento de células cancerígenas.

As propriedades dos antioxidantes são baseadas em: mecanismos imunológicos, via genética molecular, depressão da atividade de angiogénese tumoral e estimulação da diferenciação celular (Shklar, 1998). Além do seu papel protetor como agentes preventivos contra o desenvolvimento do cancro, há evidências de que a suplementação com antioxidantes durante a quimioterapia tem potencial para reduzir as toxicidades limitantes da dose em indivíduos com cancro (Block et al, 2008).

3.1. Antioxidantes e Radicais Livres

Os radicais livres são definidos como átomos ou moléculas de alta capacidade reativa, contendo um número ímpar de eletrões na sua última camada eletrónica. É devido a este não emparelhamento que é atribuído alto poder reativo, podendo doar um eletrão ou captar um eletrão de outras moléculas, comportando-se como redutores ou oxidantes. Como resultado desta alta reatividade, o tempo de vida dos radicais livres em sistemas biológicos é extramente curta (Vyas et al., 2018).

De acordo com Das Sarma, Mallich, & Ghosh (2010), são vários os fatores que se encontram envolvidos na formação dos radicais livres:

- Sistema Imunitário: Espécies reativas de oxigénio, produzidas pelo mecanismo imunológico defensivo, sendo utilizados como armas contra vários antígenos;
- Condições de *stress* no corpo humano ativam funções mitocondriais que são as principais responsáveis pela geração de radicais livres endógenas;
- Vias metabólicas: A via metabólica é responsável por originar ERO geradas como subprodutos. As células, ao possuírem o seu próprio processo metabólico, que é contínuo e abundante, resulta na produção de um grande número de radicais livres, por célula, de forma contínua;
- Fatores dietéticos: São vários os alimentos e os hábitos alimentares que aceleram o processo de formação de radicais livres nomeadamente, o álcool, o café, alimentos de origem animal, alimentos torrados ou queimados, alimentos grelhados, alimentos fritos, herbicidas e resíduos de pesticidas disponíveis nos alimentos, óleos vegetais hidrogenados, entre outros;
- Fatores ambientais: Poluentes atmosféricos (amianto, fumo de tabaco, monóxido de carbono, benzeno, entre outros), solventes químicos (cloro, formaldeído, tolueno, clorofórmio, tintas, diluentes de tinta, entre outros), radiações (radiações cósmicas, radiação eletromagnética, raios-X, gás radão, entre outros);
- Toxinas: Tetracloreto de carbono, corantes de anilina e tolueno;
- Drogas: Alguns medicamentos são responsáveis pela aceleração do processo de formação de radicais livres, como é o caso da adriamicina, bleomicina, mitomicina C, nitrofurantoína e clorpromazina.

Após um ataque de radicais livres, os compostos biológicos que se encontram disponíveis em humanos vão alterar as suas propriedades, podendo alterar a função celular do corpo

humano, levando mesmo à morte de células ou tecidos, originando assim várias doenças, tais como a necrose celular, doenças cardiovasculares, cânceros, distúrbios neurológicos, as doenças de Parkinson e de Alzheimer, distrofia muscular, doenças hepáticas e envelhecimento precoce (Amit & Priyadarsini, 2011).

Devido ao facto de os radicais livres possuírem a capacidade de reagir de maneira indiscriminada, originando lesões em qualquer tipo de componente celular, existe uma variada gama de defesas antioxidantes presentes para proteger os componentes celulares de qualquer dano induzido pelos radicais livres (Birben, 2012).

Mesmo que presentes em baixas concentrações, os antioxidantes são substâncias que possuem a capacidade de diminuir as taxas de oxidação e assim travarem a ação dos radicais livres (Birben, 2012).

3.2. Antioxidantes e o cancro

Os seres humanos são constantemente bombardeados por fatores exógenos, como os raios ultravioleta (UV), fumo de tabaco e muitos outros agentes que causam *stress* oxidativo (Figura 12). Este tipo de *stress* também pode surgir quando são administradas certas drogas em contexto de prática médica (Noda & Wakasugi, 2000).

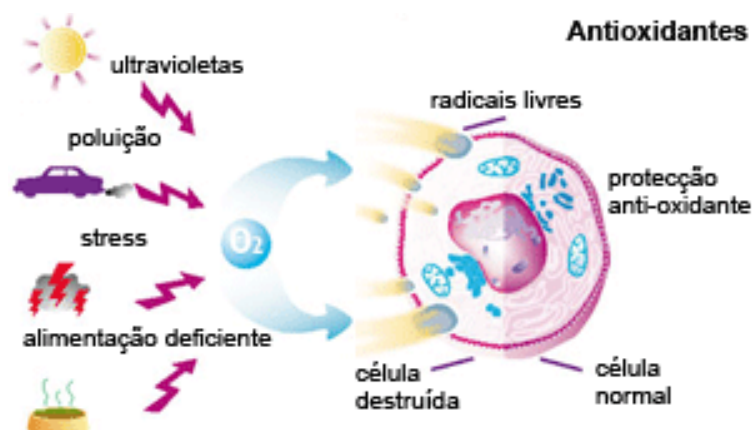


Figura 12: Ilustração de causas que aumentam a formação de radicais livres (Adaptado de de Vasconcelos, 2014)

Por outro lado, sob certas condições fisiológicas, o metabolismo normal aeróbico origina oxidantes ativos e potencialmente perigosos nas células e nos tecidos humanos. São várias as substâncias redutoras no corpo humano que controlam o estado de oxidação-redução, sendo que o contínuo desequilíbrio em favor da oxidação é a causa de vários problemas, quando a capacidade de tal controlo fica excedida, havendo, portanto, uma produção em excesso de ERO (Noda & Wakasugi, 2000).

O oxigénio encontra-se envolvido na carcinogénese através de dois mecanismos: o primeiro diz respeito à indução de mutações genéticas que resultam da lesão celular e o segundo é derivado dos efeitos na transdução do sinal e de fatores de transcrição. Os mecanismos vão depender de vários fatores, tais como tipo de espécies de oxigénio ativo envolvidas e a intensidade do *stress* oxidativo (Ando & Fujita, 2009).

Neste sentido, os seres humanos evoluíram com sistemas antioxidantes para a proteção contra ERO. Estes sistemas incluem antioxidantes endógenos, ou seja, produzidos pelo próprio corpo humano, e exógenos, obtidos através dos alimentos (Thyagarajan & Sahu, 2018).

Estas defesas são complementares entre si, uma vez que agem contra diferentes espécies em diferentes estruturas celulares. No entanto, e apesar destes antioxidantes possuírem a capacidade de suprimir a formação de radicais livres e a iniciação da cadeia, algumas ERO não são eliminadas, podendo causar graves danos ao corpo humano (Thyagarajan & Sahu, 2018).

Devido à incompleta eficiência dos sistemas de defesa antioxidantes endógenos e também à existência de situações fisiopatológicas, como é o caso da radiação UV, do fumo do tabaco, dos poluentes atmosféricos, dieta de ácidos gordos polinsaturados, entre outros, existe uma produção em excesso de ERO, sendo necessário a complementaridade dos antioxidantes exógenos, fornecidos através da dieta, para diminuir os efeitos cumulativos dos danos oxidativos, durante toda a vida de um ser humano (Valdez-Vega et al., 2013).

Indivíduos com cancro (assim como os sobreviventes de cancro), recebem uma ampla gama de conselhos acerca da sua dieta, nomeadamente acerca de quais os alimentos devem comer e quais devem evitar, que tipo de suplementos e de remédios naturais ricos em antioxidantes devem consumir (Nepomuceno, 2011).

Na verdade, cerca de 30 a 95% dos indivíduos com cancro procuram opções terapêuticas não convencionais com o objetivo de controlar os sintomas da doença e assim melhorar a sua qualidade de vida (Almohaimeed & Donev, 2014).

Assim, são vários os estudos que têm avaliado o efeito da combinação dos antioxidantes com fármacos utilizados na quimioterapia convencional. Os antioxidantes conseguem oferecer mais oportunidades no que toca à seletividade do tratamento e ao efeito terapêutico sobre as células cancerígenas, recorrendo a concentrações menores de fármacos quimioterapêuticos, contribuindo para a diminuição dos efeitos secundários e para a melhoria da qualidade de vida do doente oncológico (Goodman, 2015).

Shariff et al., (2009), sugeriram que a suplementação com antioxidante durante a radioterapia pode servir como terapia adjuvante em doenças malignas, oferecendo uma boa proteção às células normais, o que pode reduzir ainda mais o risco de desenvolver cancros secundários. No entanto, a associação de antioxidantes e tratamento do cancro é uma questão controversa. Existe uma preocupação de que os antioxidantes possam reduzir a eficácia dos medicamentos que danificam as células malignas pela geração de oxidantes de radicais livres (Choudhari et al., 2014).

Nos cancros orais, que são tumores mais sólidos, onde a radio e a quimioterapia servem como terapias adjuvantes, a predominância de evidências apoia que os antioxidantes não entram em conflito com o uso dessas terapias e, ainda, que eles podem ajudar na redução dos efeitos colaterais associados ao tratamento. Contudo, para obter uma conclusão adequada, são necessários mais estudos com antioxidantes específicos, com maiores amostras de indivíduos e maior período de acompanhamento para verificação da resposta terapêutica (Choudhari et al., 2014).

3.3. Classificação dos Antioxidantes

De acordo com Pal, Dhilion, Musra & Verma (2014) os antioxidantes podem ser classificados de acordo com a sua fonte, ou seja, podem ser de origem natural ou sintética. Os antioxidantes naturais podem ser sintetizados tanto no corpo humano (endógenos), através de processos metabólicos, ou podem ser suplementados através de outras fontes naturais (exógenos), sendo que a sua atividade depende largamente das suas propriedades químicas e físicas e também do seu mecanismo de ação (Schmidt & Lisa, 2015).

Os antioxidantes naturais podem ser divididos em duas grandes categorias: os antioxidantes enzimáticos e os antioxidantes não enzimáticos, sendo estes dois sistemas a classificação mais utilizada (de Vasconcelos, et al., 2015). (Figura 13).

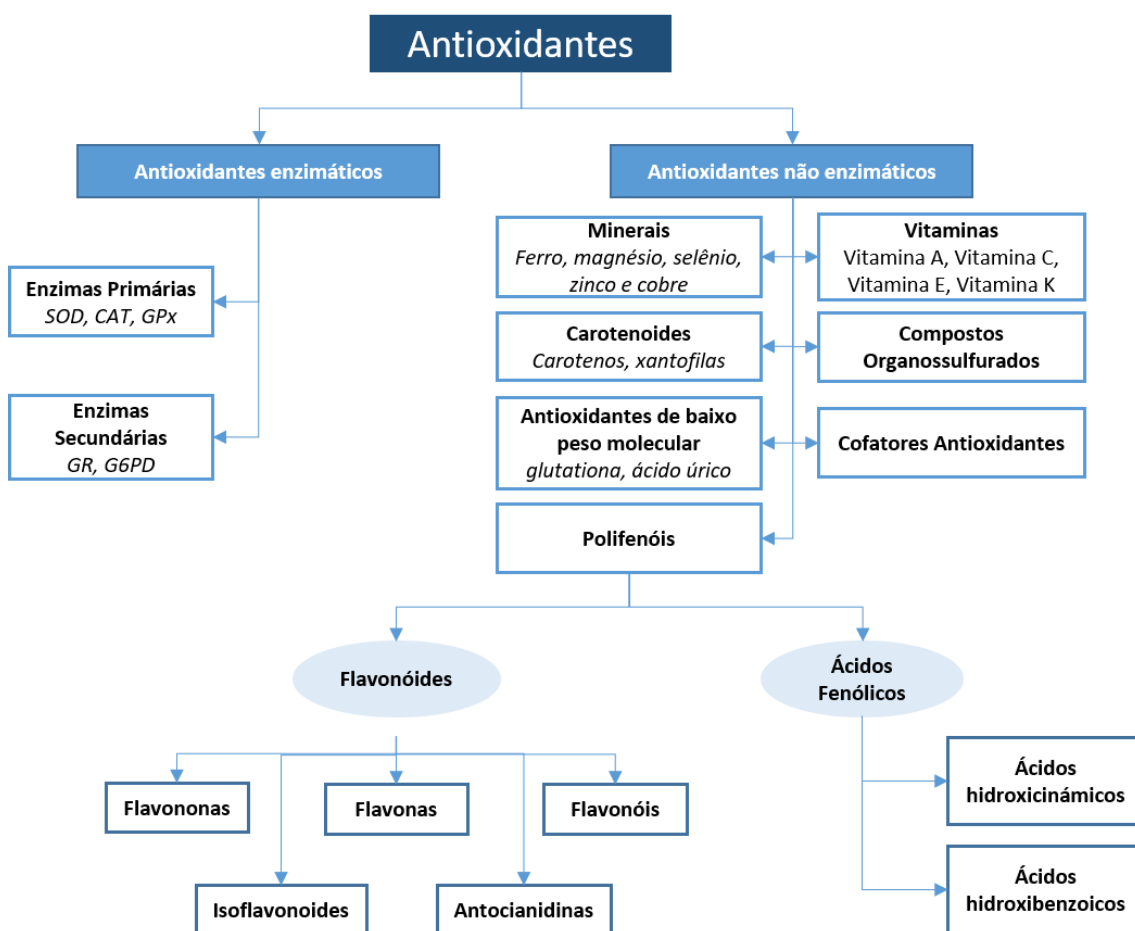


Figura 13: Antioxidantes - Enzimáticos e Não Enzimáticos (Adaptado de Miranda et al., 2014)

3.3.1. Antioxidantes enzimáticos

Os antioxidantes enzimáticos são produzidos única e exclusivamente no corpo humano podendo ser subdivididos em antioxidantes primários e antioxidantes secundários. Os antioxidantes primários incluem o superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e o glutathione peroxidase (GPx) (Schmidt & Lisa, 2015).

De acordo com Moloney & Cotter (2018), o SOD é uma enzima que catalisa a dismutação do $O_2^{\cdot-}$ em O_2 e H_2O_2 . Sendo o $O_2^{\cdot-}$ uma das principais ERO na célula, o SOD tem um papel fundamental como defesa antioxidante na maioria das células expostas ao (O_2). Existem três formas de SOD, em humanos: a SOD1 encontra-se no citoplasma e é um dímero, ou seja, consiste em duas subunidades; a SOD2 encontra-se nas mitocôndrias e a SOD3 no líquido extracelular e são tetrâmeros (quatro subunidades). A SOD1 e a SOD3 possuem Cobre (Cu^{2+}) e Zinco (Zn^{2+}) nos seus centros reativos, enquanto a SOD2 tem manganês (Mn^{2+}).

Já a CAT é uma enzima intracelular, encontrada nos peroxissomas e na maioria dos organismos, que decompõe H_2O_2 em H_2O e O_2 . A CAT. Pertence a classe das enzimas oxirredutases que usam o peróxido como aceitador e também como dador de eletrões, sendo portanto uma peroxidase, formalmente denominada hidropoxidase (Chakraborty et al., 2009).

Por fim, o GPx faz parte do sistema de defesa antioxidante enzimático celular, sendo responsável pela detoxificação de peróxidos orgânicos e inorgânicos (Chakraborty et al., 2009). A atividade do GPx depende do glutathione reduzido (GSH), que é oxidado em glutathione oxidase (GSSG). O glutathione redutase (GR) é uma enzima que mantém os níveis de GSH celular, através da oxidação do NADPH proveniente do ciclo das pentoses reduzindo o GSSG em GSH.(Chakraborty et al., 2009) (Figura 14)

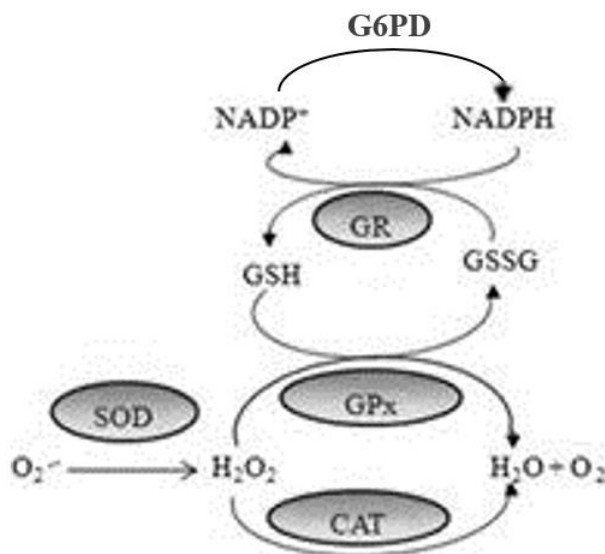


Figura 14: Remoção dos radicais livres devido a enzimas antioxidantes (Adaptado de Pal et al., 2014).

Ainda dentro dos antioxidantes enzimáticos existem os antioxidantes secundários, onde se encontram incluídos o GR, a glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). A G6PD é essencial em todos os tipos celulares para a produção de NADPH, principal redutor intracelular, e também para a regulação do fluxo de carbonos através da via dos fosfatos de pentose. O G6PD catalisa a primeira reação da referida via, reduzindo o NADP^+ a NADPH, passo limitante da fase oxidativa da via dos fosfato de pentose. Este NADPH é fornecido para as vias biossintéticas redutoras, tais como os ácidos gordos, colesterol e síntese de aminoácidos e também para a manutenção das concentrações de GR (Chakraborty et al., 2009).

3.3.2. Antioxidantes não-enzimáticos

A outra categoria de antioxidantes naturais são os antioxidantes não enzimáticos. Estes são antioxidantes que não podem ser encontrados naturalmente no corpo humano, mas que são necessários para complementar o metabolismo biológico adequado. Os minerais, vitaminas, carotenoides, polifenóis, entre outros, são dos antioxidantes não enzimáticos mais conhecidos. (Raygani, Rahimi, Zahraie & Noroozian, 2007).

3.3.2.1. Minerais

Os minerais são necessários nas células do corpo humano para que as enzimas funcionem corretamente. A ausência de minerais faz com que o metabolismo de muitas macromoléculas sejam afetadas (McDowell, 2003). Entre os minerais com função enzimática mais importantes incluem-se o ferro, o magnésio, o selênio, o cobre e o zinco.

Ferro

O ferro é o metal mais abundante ligado às proteínas no sistema biológico. Por norma a concentração de ferro livre no corpo humano é muito baixa e as baixas concentrações de proteínas com ligação de ferro promovem a produção de ERO, a peroxidação lipídica e o *stress* oxidativo, pelo que uma suplementação de ferro vai ajudar a reduzir o *stress* oxidativo (Iman et al., 2017).

Magnésio

O magnésio é um cofator para as enzimas glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e 6-fosfogluconato desidrogenase (6PGD) envolvidas na via de fofato-pentoses. Estas enzimas catalisam a redução de NADP para NADPH⁺ na fase oxidativa desta via (via fosfato-pentoses), mantendo a razão GSH – GSSG. Uma vez que GSSG é reduzida a GSH pelo NADPH + H num reação catalisada pela GR (Iman et al., 2017).

Selénio

Outro mineral muito importante dentro das enzimas antioxidantes é o selênio. De facto, o selênio é um oligoelemento necessário para a síntese e função de cerca de 20-40 enzimas, sendo que a maioria delas ajuda na prevenção de lesões celulares causados por subprodutos naturais no metabolismo do oxigénio (Hawkes & Alkan, 2010). Na presença desta substância, a GPx desempenha um papel protetor contra a oxidação dos ácidos gordos polinsaturados dos fosfolípidos, protegendo assim a membrana celular. Devido a este efeito protetor, este mineral é muito importante no que toca à prevenção de cancro e também de doenças cardiovasculares (Sikora, Cieslik, & Topolska, 2008).

Cobre e Zinco

O Cobre e o Zinco são dois dos oligoelementos mais abundantes encontrados no corpo humano, e estão intrinsecamente envolvidos no metabolismo do oxigénio e na bioquímica das reações redox. O Cobre e o Zinco encontram-se nos centros reativos da SOD1 e SOD3. Esta metaloenzimas (CuZn-SOD), catalisa a dismutação do superóxido ($O_2^{\bullet-}$), que é constantemente formado durante o metabolismo aeróbio, em oxigénio (O_2) e peróxido de hidrogénio (H_2O_2), como já foi visto previamente (Klotz, Kröncke, Buchczyk & Sies, 2003).

3.3.2.2. Vitaminas

As vitaminas, como por exemplo a Vitamina A, a Vitamina C e Vitamina E, são classes de micronutrientes muito importantes para o bom funcionamento do organismo,. Estas substâncias não são sintetizadas no corpo humano, precisando, portanto, de serem suplementados através da dieta nutricional (Yadav et al., 2016).

Vitamina A e Retinoides

Os retinoides dizem respeito a uma classe de mais de 4000 moléculas naturais ou sintéticas que são estruturalmente e/ou funcionalmente relacionadas com a Vitamina A. Estes são compostos que têm participação num grande espectro de atividades biológicas tais como a reprodução, a embriogénese, o crescimento celular, a diferenciação, a proliferação, visão, formação óssea, metabolismo e processos imunológicos (Doldo et al., 2015). Devido à grande importância que os mecanismos de atuação ao nível celular da Vitamina A e dos retinoides possuem, a sua aplicação na prevenção e tratamento do cancro despertam grande interesse.

Estudos epidemiológicos sugerem uma correlação inversa entre o desenvolvimento de cancro e o consumo dietético de Vitamina A. Foi observado que concentrações farmacológicas de vitamina A diminuíram a incidência de tumores experimentais quimicamente induzidos (Niles, 2004). Foi também demonstrado que retinoides naturais e sintéticos inibem o crescimento e o desenvolvimento de diferentes tipos de tumores,

incluindo cânceros de pele, mama, cavidade oral, pulmão, fígado, próstata, gástrico e de bexiga (Siddikuzzaman, Guruvayoorappan, & Grace, 2011).

Foi testado o efeito adjuvante de doses de vitamina A em 307 indivíduos com câncer no pulmão no estágio I. Após a intervenção cirúrgica, foi prescrita a administração de palmitato de retinol, oralmente, durante 12 meses. Os autores do estudo concluíram que a administração oral diária de doses altas de vitamina A mostrou-se altamente eficaz em reduzir o aparecimento de novos tumores primários relacionados com o consumo de tabaco, aumentando o intervalo livre de doença em indivíduos com câncer de pulmão no estágio I (Pastonino et al., 1993).

Um estudo realizado por Drisko, Chapman, & Hunter (2003), revelou a eficácia que os antioxidantes, quando adicionados de forma adjuvante, acrescentavam à quimioterapia em indivíduos em estágios avançados de câncer no pulmão. Os resultados sugeriram que acrescentar múltiplas doses de vitamina A em conjunto com a quimioterapia aumenta as taxas de resposta e o tempo de sobrevida em indivíduos com avançado câncer de pulmão.

Apesar dos resultados positivos alcançados neste sentido, há estudos que demonstram que retinoides possuem um efeito mínimo ou nulo no crescimento ou progressão de tumores sólidos. Deve também ser referido que nem todos os estudos apresentam resultados que apontam para o potencial papel anticancerígeno da vitamina A e retinoides, como ficou patente no estudo realizado por Zandwijk et al., (2000). Neste estudo, cujo objetivo foi determinar os efeitos quimiopreventivos da Vitamina A e da N-acetilcisteína em indivíduos com câncer na cabeça e pescoço e também com câncer nos pulmões, concluiu-se que após 2 anos de suplementação destes compostos não foi observado nenhum benefício.

Para melhorar a eficácia da Vitamina A e dos retinoides no tratamento e prevenção do câncer devem ser desenvolvidas várias estratégias, como por exemplo, a identificação de novos retinoides específicos do receptor com poucos ou nenhuns efeitos colaterais e com níveis de toxicidade menores. Também o desenvolvimento de inibidores seletivos do metabolismo retinoide ou a combinação de retinoides com outros agentes de modo a aumentar ou manter a eficácia dos retinoides e reduzir a sua toxicidade deve ser outra das estratégias consideradas (Mamede et al., 2011).

Vitamina C

A vitamina C é um antioxidante solúvel em água e cofator enzimático presente em plantas e alguns animais. Ao contrário da maior parte dos mamíferos, os seres humanos não possuem a capacidade de sintetizar esse nutriente endogenamente, obtendo a Vitamina C através da dieta (Mamede et al., 2011). São duas as formas químicas da Vitamina C: a forma reduzida, ácido ascórbico, e a forma oxidada, ácido desidroascórbico, sendo que a forma reduzida é a estrutura química mais predominante no corpo humano. (Mamede et al., 2011).

A Vitamina C parece apresentar vantagens no tratamento de indivíduos com cancro avançado, especialmente naqueles que não foram sujeitos a quimioterapia prévia. A primeira vez que a utilidade da Vitamina C foi relevada no tratamento do cancro foi num estudo publicado em 1976 em que Cameron & Pauling, publicaram estudos que sugeriam um benefício no que toca a sobrevivência da Vitamina C no tratamento do cancro. Os resultados deste ensaio clínico foram obtidos através da administração de um suplemento de ascorbato, por infusão intravenosa e via oral, em 100 indivíduos com cancro terminal. Este estudo foi, então, comparado com indivíduos tratados de forma semelhante mas que não receberam o suplemento de ascorbato, verificando-se que o tempo de sobrevivência média aumentou cerca de 4,2 vezes (210 dias) (Nepomuceno, 2011).

Também um estudo realizado com indivíduos com cancro colorretal demonstrou que o tratamento combinado de Vitamina C com cisplatina aumentou significativamente o processo de apoptose nas células tumorais comparativamente com o tratamento realizado apenas com cisplatina (An, Kang, Kim & Lee, 2011).

Noutro estudo foi avaliada a segurança e a eficácia da administração de Vitamina C por via intravenosa num grupo de mulheres com cancro da mama durante o primeiro ano pós-operatório. Quando comparado com o grupo de controlo, verificou-se que a administração de Vitamina C reduziu de forma significativa os efeitos secundários associados à doença e aos tratamentos de quimioterapia e de radioterapia, nomeadamente, as náuseas, anorexia, astenia, depressão, distúrbios do sono, tonturas e a diátese hemorrágica, não tendo sido registados efeitos secundários da administração deste antioxidante (Vollbracht et al., 2011).

Vitamina E

A Vitamina E é o nome coletivo a que se dá ao grupo de compostos lipossolúveis com atividade antioxidante. Além de ser um antioxidante, a Vitamina E encontra-se envolvida na função imunológica, na sinalização celular, regulação da expressão genética e outros processos metabólicos, tais como retardar o envelhecimento e a recuperação de queimaduras solares (Jayawardena, 2014).

A Vitamina E ocorre naturalmente em oito formas diferentes: quatro tocoferóis, alfa (α)-, beta (β)-, gama (γ)- e delta (δ)- tocoferol e alfa (α)-, beta (β)-, gama (γ)- e delta (δ)-tocotrienol. Tocoferol é a forma mais comum e mais ativa de vitamina E. É encontrada no óleo vegetal, margarina e folhas verdes. É um antioxidante eficaz em altos níveis de oxigénio, protegendo as membranas celulares da peroxidação lipídica (Iqbal et al., 2014).

De acordo com Raghuwanshi, Choudhari & Patil. (2012), os baixos níveis de α -tocoferol nos indivíduos podem ser causa ou efeito de carcinoma oral. Vikas, Shailee, Rajeev & Manoj. (2013), afirmam o papel da Vitamina E no cancro oral e na quimioprevenção. A vitamina E (α -tocoferol) é um potente antioxidante que neutraliza os radicais livres de oxigénio e inibe a formação de nitrosamina cancerígena. Eles podem inibir o desenvolvimento do cancro por meio de vários mecanismos, como a estimulação do p53 *wild type*, a regulação negativa do p53 mutado, a ativação de proteínas de choque térmico e um efeito antiangiogénico mediado pelo bloqueio do fator de crescimento transformador alfa. A vitamina E (α -tocoferol) impediu o desenvolvimento de cancro em cavidades orais em estudos com animais. Um estudo mostrou que, entre 43 indivíduos com leucoplasia oral que tomaram 400 UI de vitamina E duas vezes ao dia por 24 semanas, 46% tiveram respostas clínicas e 21% respostas histológicas. O tratamento foi bem tolerado, sem toxicidade e com boa complacência (Vikas et al., 2013).

Por outro lado, Jiang (2017) afirma que, embora estudos epidemiológicos tenham relatado consistentemente uma associação inversa entre α -tocoferol e risco de cancro, estudos sobre o potencial uso do mesmo na prevenção do cancro mostraram resultados inconsistentes e decepcionantes em muitos estudos randomizados. Os resultados de *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial* (SELECT), um estudo aleatório,

mostraram, surpreendentemente, que a suplementação dietética de α -tocoferol a 400 UI/d parecia aumentar o risco de cancro de próstata em homens saudáveis, em comparação com placebo (Klein, et al 2011).

No entanto, outras formas de Vitamina E, γ -tocoferol, δ -tocoferol, γ -tocotrienol e δ -tocotrienol, demonstraram suprimir o desenvolvimento de tumores em modelos relevantes de cancro em animais, enquanto o α -tocoferol era frequentemente ineficaz em estudos pré-clínicos semelhantes (Moya-Camarena & Jiang, 2012)

Embora diferentes formas de vitamina E tenham claramente um potencial anti carcinogénico, são necessários mais estudos pré-clínicos para validar e otimizar a sua eficácia na prevenção e terapia do cancro (Jiang, 2017).

3.3.2.3. Carotenoides

Os carotenoides possuem um grupo de pigmentos solúveis em gorduras naturais, encontrando-se disponíveis em várias frutas e vegetais. Estes podem ser classificados em dois grandes grupos: os carotenos (onde se encontram incluídos o β -caroteno, α -caroteno e licopeno, contendo hidrogénio e átomos de carbono) e as xantofilas (como por exemplo a luteína, zeaxantina, cantaxantina, α e β -criptoxantina e astaxantina) (Basirnejad, Milani, & Bolhassani, 2017).

Alguns estudos demonstram uma correlação inversa entre a incidência de alguns tipos de cancro com o consumo de alimentos ricos em carotenoides, sendo que os efeitos mais promissores destas substâncias estão associadas ao papel como antioxidante, ou à sua conversão anterior à vitamina A (Johnson, 2004). Uma grande variedade de carotenoides, que atuam como antioxidantes, podem diminuir, de forma efetiva, os efeitos tóxicos de ERO que, entre outras coisas, podem ser geradoras do desenvolvimento de cancros (Johnson, 2004).

Vários estudos realizados com carotenoides sugerem que estas espécies antioxidantes possuem propriedades anticancerígenas uma vez que conseguem estimular a apoptose das células cancerígenas. A capacidade de modificar a expressão dos fatores de transcrição e

as proteínas envolvidas no processo de apoptose depende da concentração de carotenoides, do efeito de outros carotenoides e do tipo de célula cancerígena (Basirnejad et al., 2017)

Um estudo realizado por Hoang et al., (2018) mostrou uma associação inversa na dose-resposta da administração de licopeno dietético e de uma dieta rica em tomate e cenoura, como o risco de cancro da próstata entre os homens vietnamitas, apesar da falta de associação para outros carotenoides (nomeadamente o α -caroteno, β -caroteno, β -criptoxantina, bem como luteína e zeaxantina). Estes resultados contribuem para a evidência do papel potencialmente benéfico da ingestão de alimentos ricos em licopeno como uma possível proteção contra o cancro da próstata.

3.3.2.4. Polifenóis

Outra classe de antioxidantes é a dos polifenóis, que são fitoquímicos com marcada atividade antioxidante, sendo que esta depende das suas propriedades químicas e físicas, que por sua vez regula o metabolismo, dependendo das suas estruturas moleculares (Ajila et al., 2011). Dentro dos polifenóis podem ser encontrados os ácidos fenólicos, os flavonoides, o gingerol, curcumina, entre outros (Amit & Priyadarsini, 2011).

Um dos polifenóis mais importantes são os flavonoides, com mais de 4000 tipo, estas substâncias promovem a atividade antioxidante, a saúde das células e o crescimento e renovação celular corporal. Estes também cooperam com a Vitamina C para reduzir o *stress* oxidativo, podendo retardar alguns efeitos do envelhecimento. As principais fontes destas substâncias são as bagas, como os mirtilos, arandos, framboesas e amoras, as uvas vermelhas e pretas, couves, beterrabas, laranjas, limões, toranja e chá verde (Sunil, 2010). Também algumas especiarias, tais como gengibre e o açafrão são ricas em compostos polifenólicos. Por exemplo, o gingerol é obtido a partir dos rizomas do gengibre enquanto que a curcumina é o principal componente bioativo da curcuma, sendo esta especiaria conhecida por ter uma boa atividade antioxidante (Sunil, 2010).

4. ANTIOXIDANTES E TRATAMENTO DE LESÕES NA MUCOSA ORAL

O cancro e crescimento tumoral assim como o tratamento, principalmente a radioterapia, provocam lesões graves na mucosa oral que necessitam de ser tratadas. Por exemplo os indivíduos sujeitos a radioterapia encontram-se mais suscetíveis à ação dos radicais livres, sendo que a sua produção em excesso vai provocar um desequilíbrio no organismo, conduzindo a lesões no ADN das células saudáveis, causando graves lesões no local do tratamento, nomeadamente, na mucosa oral (Lapeyre et al., 2016).

Normalmente, e independentemente da causa e do local, uma lesão leva ao aumento da presença de ERO, provocando uma deficiência intracelular ou extracelular de certos nutrientes que vai originar *stress* oxidativo, condicionando assim a capacidade de regeneração do organismo, neste caso, da mucosa oral (Katherine & Brown, 2010). É importante, então, a compreensão e o conhecimento de medidas que podem melhorar a capacidade antioxidante do corpo humano, de modo a que as suas capacidades de cicatrização sejam potenciadas e melhoradas (Blass et al., 2012).

Também se tem vindo a verificar que, devido a administração frequente de antimicrobianos, a resistência a antibióticos é cada vez maior, aumentando assim a suscetibilidade às doenças. Urge, então, uma reinvenção nos fármacos, para que se recorra cada vez menos a estas substâncias, sendo que uma das alternativas é simplificar, ou seja, levar a cabo uma dieta saudável e equilibrada à medida das necessidades de cada indivíduo (Pempek, Holder, Proudfoot & Masterson, 2018).

Como foi visto anteriormente, os antioxidantes são substâncias com a capacidade de minimizar e contrariar os efeitos deletérios da oxidação, podendo tomar a forma de vitaminas, minerais ou proteínas que entram em inúmeras reações químicas que ocorrem no organismo humano nomeadamente nos processos de cicatrização. Ao utilizar produtos naturais, vão-se verificar menos efeitos secundários e também uma probabilidade menor de se desenvolver resistência microbiana (Lorenzon et al., 2018).

São vários os estudos que suportam a evidência relativa ao papel quimiopreventivo dos antioxidantes, nomeadamente a Vitamina E e o β -caroteno, conta vários tipos de cancro, onde se inclui o cancro oral. Como foi visto, o cancro oral é caracterizado pelo

aparecimento de várias lesões ao nível da mucosa oral, como a leucoplasia oral, o líquen oral plano e fibrose submucosa oral. Estudos sugerem, então, a importância do papel dos antioxidantes no tratamento de lesões da mucosa bucal devido ao cancro oral (Iqbal, et al., 2014).

De acordo com Singh, Niyogi, Mishra, Sharma, & Singh (2013), são três as utilizações possíveis de antioxidantes para o tratamento de lesões da mucosa oral, a saber:

1. Prevenção de lesões em indivíduos de alto risco com a mucosa oral que, clinicamente, parece normal, sem história de lesão pré-maligna ou maligna;
2. Tratamento de lesões orais pré-malignas;
3. Em indivíduos que tiveram lesões orais pré-malignas ou malignas, com tratamentos bem-sucedidos, a fim de prevenir a recorrência da lesão inicial tratada ou prevenir o desenvolvimento de uma segunda lesão.

Na cavidade oral, a leucoplasia é a lesão mais comum, apresentando um enorme potencial maligno para o desenvolvimento de cânceros orais. A esta lesão encontra-se associado o consumo de tabaco, sendo que o fumo de tabaco contém radicais livres altamente cancerígenos (Gupta & Arora, 2015). Para evitar a formação, induzir a remissão ou inibir a progressão de lesões pré-cancerosas em tumores malignos é necessário um regime terapêutico com antioxidantes que atraíam esses radicais livres. O licopeno é um dos antioxidantes mais indicados para o tratamento desta lesão. Este carotenoide é o responsável pela cor vermelha e brilhante do tomate maduro, também encontrando noutros alimentos como as melancias, a goiaba e a toranja rosa, sendo um antioxidante natural muito eficaz na supressão de radicais livres (Nir & Hartal, 2000). A eficácia do licopeno relativamente ao tratamento da leucoplasia ficou provado num estudo realizado por Singh, Krishanappa, Bagewadi, & Keluskar (2004), onde se compara a administração de duas doses diferentes de licopeno com um grupo a quem foi administrado um placebo a indivíduos com leucoplasia diagnosticada clínica e histologicamente, tendo a terapia durado três meses. Os grupos que receberam regimes terapêuticos mostraram uma diferença altamente significativa na resposta comparativamente ao grupo placebo. O

efeito observado do licopeno sugere, então que ele pode ser usado de forma eficaz e segura no tratamento da leucoplasia oral (Singh et al., 2004).

Também foi observado um aumento da reversão da mucosa na leucoplasia tratando esta lesão com as Vitaminas C e E e β -carotenos, o que reflete o seu importante papel no que toca à diminuição da oxidação (Barth, Zoller, Kubler, & Born, 1997). Neste estudo foram incluídos 24 indivíduos com leucoplasia oral e 24 indivíduos após ressecção radical de um cancro oral primário. Após a administração destes antioxidantes verificou-se a redução do aumento dos parâmetros cinéticos celulares, a diminuição da porção dos micronúcleos e a normalização da expressão do gene da citoqueratina, verificando-se uma melhoria em cerca de 97,5% da amostra. Os autores realçaram que, parando o abuso de tabaco e álcool, os efeitos das vitaminas antioxidantes no tratamento da mucosa oral foi mais intenso do que naqueles que persistiam no uso destas substâncias (Barth et al., 1997).

Outra lesão muito característica é a fibrose da submucosa oral, sendo uma das principais condições pré-cancerígenas. Por apresentar um comportamento e ser caracterizada por alterações malignas semelhantes a outras lesões pré-malignas da cavidade oral, estudou-se os efeitos da utilização de antioxidantes (Gowda et al., 2011). Tal como na leucoplasia oral, o licopeno demonstrou ter grandes benefícios no que toca ao tratamento da fibrose da submucosa oral, sendo que esta é uma espécie não toxica e facilmente suplementado por via da alimentação (Gowda et al., 2011).

III. CONCLUSÃO

Quando comparado com outros cancros, o cancro oral apresenta uma taxa de incidência muito pequena, mas uma grande taxa de mortalidade associada, sendo que o próprio tratamento deixa sequelas irreversíveis e comprometedoras do bem-estar e da qualidade de vida do indivíduo.

Este é um cancro extremamente debilitante e agressivo, levando a desfiguração das pessoas assim como a alterações em funções básicas como é o caso da alimentação e da fala. O médico dentista desempenha um papel central e de grande importância na detecção desta patologia, uma vez que este é o profissional que mais contacta com a cavidade bucal, colocando-o numa posição favorecida, mas também de grande responsabilidade. Outra das funções do médico dentista relacionada com o cancro oral é o da prevenção, alertando e educando os seus pacientes, ou seja, devem promover uma educação para a saúde com o intuito final de mudar hábitos negativos e estilos de vida pouco saudáveis, como é o caso do uso do tabaco e do abuso de álcool, sendo considerados grandes fatores de risco precursores do desenvolvimento do cancro oral.

Devido à doença, ou ao tratamento da mesma, nomeadamente à radioterapia, é comum aparecerem lesões ao nível da mucosa oral, muitas vezes de difícil tratamento. Verificou-se que os antioxidantes apresentam um grande potencial no tratamento destas lesões, antioxidantes esses que podem ser fornecidos aos indivíduos através de suplementos vitamínicos ou através de uma dieta alimentar rica em alimentos como fruta e vegetais. Por exemplo, a dieta mediterrânea tradicional, por se caracterizar pelas baixas quantidades de gorduras saturadas e carnes vermelhas e por uma presença significativa de peixe, vegetais e leguminosas é uma mais-valia neste contexto.

Neste trabalho foi possível verificar que, apesar de terem sido realizados vários estudos, estes não são consensuais sobre o benefício ou prejuízo dos antioxidantes no que toca ao tratamento das lesões da mucosa oral devido ao cancro, verificando-se assim a necessidade de realização de mais investigações neste sentido, de forma a perceber quais as opções mais eficazes no tratamento destas lesões, quais as dietas mais eficazes e quais as doses de antioxidantes que devem ser usadas para que estes sejam benéficos para o paciente e que não contribuam para o desenvolvimento de outras doenças.

Além da identificação e da prevenção, o médico dentista tem que ter ciência que um doente com cancro oral necessita de cuidados especiais de forma a controlar a dor e o desconforto provocado pela própria doença e o seu tratamento, sendo, por isso responsável pelo tratamento das lesões orais negativas que possam surgir. O médico dentista deve estar atento à progressão destas, instruindo o paciente nos cuidados a ter, nomeadamente, uma boa higiene oral, a realização de tratamentos profiláticos e, se for necessário, realizar tratamentos restauradores, periodontais e exodontias.

IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acharya, A., Das, I., Chandhok, D., & Saha, T. (2010). Redox regulation in cancer: a double-edged sword with therapeutic potential. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 3(1), 23-34.
- Ajila, C., Brar, S., Verma, M., Tyagi, R., Godbout, S., & Valéro, J. (2011). Extraction and analysis of polyphenols: recent trends. *Crit Rev Biotechnol*, 31(3), 227–249.
- Almohaimeed, B., & Donev, A. (2014). Experimental designs for drug combination studies. *Stat Data Anal*, 71, 1077–1087.
- American Cancer Society. (2016). Cancer Facts and Figures, 2016. Retrieved September 20, 2006, from <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2016/cancer-facts-and-figures-2016.pdf>
- American Cancer Society. (2018). Cancer Facts & Figures 2018. Retrieved from <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>
- Amit, K., & Priyadarsini, K. (2011). Free radicals, oxidative stress and importance of antioxidants in human health. *J Med Allied Sci*, 1(2), 53–60.
- An, S., Kang, J., Kim, D., & Lee, M. (2011). Vitamin C increases the apoptosis via up-regulation p53 during cisplatin treatment in human colon cancer cells. *MBM Rep*, (44), 211–216.
- Ando, K., & Fujita, T. (2009). Metabolic Syndrome and Oxidative Stress. *Free Radical Biology & Medicine*, (47), 213–218.
- Arnaoutakis, D., Bishop, J., Westra, W., & Califano, J. A. (2013). Recurrence patterns and management of oral cavity premalignant lesions. *Oral oncology*, 49(8), 814-817.
- Avezov, K., Reznick, A. Z., & Aizenbud, D. (2015). Oxidative stress in the oral cavity: sources and pathological outcomes. *Respiratory physiology & neurobiology*, 209, 91-94.
- Awan, K. (2014). Oral Cancer: Early Detection is Crucial. *Journal of International Oral*

Health, 6(5), i–ii.

- Awan, K., Shankargouda, P., Islam, P., & Mohammed, J. (2016). Early Detection of Oral Cancer – Guidelines for Dental Practitioners. *Journal of International Oral Health*, 8(3), 399–403.
- Barth, T., Zoller, J., Kubler, A., & Born, I. (1997). Redifferentiation of oral dysplastic mucosa by the application of the antioxidants beta-carotene, α -tocopherol and vitamin C. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 67(5), 368–376.
- Basirnejad, M., Milani, A., & Bolhassani, A. (2017). Carotenoids and Cancer: Biological Functions. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*, 1(6), 11–20.
- Bert, P. (1878). *La pression barométrique: recherches de physiologie expérimentale*. G. Masson.
- Birben, E. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*, 5(1), 9–19.
- Blass, S., Tolba, R., Stoffel-Wagner, B., Kabir, K., Burger, C., Stehle, P., & Ellinger, S. (2012). Time to wound closure in trauma patients with disorders in wound healing is shortened by supplements containing antioxidant micronutrients and glutamine: A PRCT. *Clinical Nutrition*, (31), 469–475.
- Block, K. I., Koch, A. C., Mead, M. N., Tothy, P. K., Newman, R. A., & Gyllenhaal, C. (2008). Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *International journal of cancer*, 123(6), 1227–1239.
- Brocklehurst P, Kujan O, O'Malley LA, Ogden G, Shepherd S, Glenny A. (2013). Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11(4).
- Bruch, J. M., & Treister, N. S. (2010). *Clinical oral medicine and pathology* (pp. 66–68). Humana press.
- Canto, A., Muller, H., Santos, P., & Freitas, R. (2010). Líquen plano oral (LPO): Diagnóstico clínico e complementar. *An Bras Dermatol*, 85(5), 669–675.

- Carreras-Torras, C., & Gay-Escoda, C. (2015). Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 20(3), e305.
- Chakraborty, P., Kumar, S., Dutta, D., & Gupta, V. (2009). Role of antioxidants in common health diseases. *Res J Pharm Technol*, 2(2), 238–244.
- Choudhari, S. K., Chaudhary, M., Gadgil, A. R., Sharma, A., & Tekade, S. (2014). Oxidative and antioxidative mechanisms in oral cancer and precancer: a review. *Oral oncology*, 50(1), 10-18.
- Das Sarma, A., Mallick, A., & Ghosh, A. (2010). Free radicals and their role in different clinical conditions: An overview. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 1(3), 185–192.
- Davies, E.; Epstein, J. (2010). *Oral Complications of Cancer and its Management*. Oxford: Oxford Press.
- Dhawad, M. S., & Nimonkar, P. V. (2011). Metastatic carcinoma of gingiva mimicking pyogenic granuloma. *Journal of maxillofacial and oral surgery*, 10(2), 163-165.
- de Vasconcelos, T. B., Cardoso, A. R. N. R., Josino, J. B., Macena, R. H. M., & Bastos, V. P. D. (2015). Radicais livres e antioxidantes: proteção ou perigo?. *Journal of Health Sciences*, 16(3).
- Doldo, E., Constanza, G., Agostinelli, S., Tarquini, C., Ferlosio, A., Arcuri, G., ... Orlandi, A. (2015). Vitamin A, Cancer Treatment and Prevention: The New Role of Cellular Retinol Binding Protein. *BioMed Research International*, 1–14.
- Drisko, J., Chapman, J., & Hunter, V. (2003). The Use of Antioxidants with First-Line Chemotherapy in Two Cases of Ovarian Cancer. *Journal of the American College of Nutrition*, 22(2), 118–123.
- Farquhar, D., Divaris, K., Mazul, A., Weissler, M., Zevallos, J., & Olshan, A. (2017). Poor oral health affects survival in head and neck cancer. *Oral Oncology*, 73, 111–117.
- Fenton H.J.H. (1894). «Oxidation of tartaric acid in presence of iron». *J. Chem. Soc., Trans.* **65** (65): 899–911

- Fuchs-Tarlovsky, V. (2013). Role of antioxidants in cancer therapy. *Nutrition*, 29(1), 15-21.
- Goodman, A. (2015). Vitamin C and Cancer. *AIMS Med Sci*, 2, 41–51.
- Gorrini, C., Harris, I. S., & Mak, T. W. (2013). Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nature reviews Drug discovery*, 12(12), 931.
- Gowda, B., Yathish, T., Sinhasan, S., Kumar, N., Somyaji, D., & Anand, D. (2011). Response of Oral Submucous Fibrosis to Lycopene – A Carotenoid Antioxidant: A Clinico-pathological Study. *JCDR*, (5), 882–888.
- Gupta, N., & Arora, V. (2015). Antioxidants in Oral Health. *International Journal of Contemporary Medical Research*, 2(1), 53–57.
- Hawkes, A., & Alkan, Z. (2010). Regulation of redox signaling by seleno proteins. *Biol. Trace Element. Research*, (134), 235–251.
- Ho, M., Risk, J., Woolgar, J., Field, E., Field, J., Steele, J., ... Shaw, R. (2012). The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *Oral Oncology*, 48(10), 969–976.
- Hoang, D., Pham, N., Lee, A., Tran, D., & Binns, C. (2018). Dietary Carotenoid Intakes and Prostate Cancer Risk: A Case-Control Study from Vietnam. *Nutrients*, 10(70), 1–11.
- Iman, M., Zhang, S., Ma, J., Wang, H., & Wang, F. (2017). Antioxidants Mediate Both Iron Homeostasis and Oxidative Stress. *Nutrients*, 9(671), 1–19.
- Iqbal, A., Khan, M., Kumar, P., Kumar, A., & Ajai, K. (2014). Role of Vitamin E in Prevention of Oral Cancer. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.*, 8(10), ZE05–ZE07.
- Jawanda, M. K. (2009). Antitumour activity of antioxidants: An overview. *International Journal of dental clinics*, 1(1).
- Jayawardena, R. (2014). The risk and benefits of vitamin E supplementation. *Sri Lanka Prescriber*, 22(1), 1–4.
- Jiang, Q. (2017). Natural forms of vitamin E as effective agents for cancer prevention and therapy. *Advances in Nutrition*, 8(6), 850-867.

- Johnson, E. (2004). The role of carotenoids in human health. *Nutrition in Clinical Care*, 134(1), 257s-261s.
- Katherine, L., & Brown, T. (2010). Nutrition and wound healing. *Clinics in Dermatology*, (28), 432–439.
- Klein, E. A., Thompson, I. M., Tangen, C. M., Crowley, J. J., Lucia, M. S., Goodman, P. J., ... & Karp, D. D. (2011). Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama*, 306(14), 1549-1556.
- Klotz, L. O., Kröncke, K. D., Buchczyk, D. P., & Sies, H. (2003). Role of copper, zinc, selenium and tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress. *The Journal of nutrition*, 133(5), 1448S-1451S.
- Koontongkaew, S. (2013). The tumor microenvironment contribution to development, growth, invasion and metastasis of head and neck squamous cell carcinomas. *Journal of Cancer*, 4(1), 66–83. <https://doi.org/10.7150/jca.5112>
- Lapeyre, M., Biau, J., Racadot, S., Moreira, J., Berger, L., & Peiffert, D. (2016). Radiothérapie des cancers de la cavité buccale. *Cancer/Radiothérapie*, 20S(20S), 116-125.
- Li, S; Ni, X; Xu, C. (2015). Oral sex and risk of oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *J Evid Based Med*, 8(3), 126–133.
- Lingen, M. W., Tampi, M. P., Urquhart, O., Abt, E., Agrawal, N., Chaturvedi, A. K., ... & Kerr, A. R. (2017). Adjuncts for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis—a report of the American Dental Association. *The Journal of the American Dental Association*, 148(11), 797-813.
- Linger, M., Kalmar, J., T, K., & Speight, P. (2008). Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncology*, 44(1), 10–22.
- Liu, J. C., Sopka, D. S., Mehra, R., Lango, M. N., Fundakowski, C., Ridge, J. A., & Galloway, T. J. (2016). Early oral tongue cancer initially managed with surgery alone: Treatment of recurrence. *World journal of otorhinolaryngology-head and neck surgery*, 2(4), 193-197.
- Lorenzon, E., Nobre, T., Caseli, L., Cilli, E., da Hora, G., & Soares, T. (2018). The “pre-

- assembled state” of magainin 2 lysine-linked dimer determines its enhanced antimicrobial activity. *Colloids and Surfaces B, Biointerfaces*, (167), 432–440.
- Lydiatt, W. M., Patel, S. G., O'Sullivan, B., Brandwein, M. S., Ridge, J. A., Migliacci, J. C., & Shah, J. P. (2017). Head and neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(2), 122-137.
- Macey, R., Walsh, T., Brocklehurst, P., Kerr, A. R., Liu, J. L., Lingen, M. W., ... & Scully, C. (2015). Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).
- Mamede, A., Tavares, S., Abrantes, A., Trindade, J., Maia, J., & Botelho, M. (2011). The Role of Vitamins in Cancer: A Review. *Nutrition and Cancer*, 63(4), 479–494.
- Martín-Hernán, F., Sánchez-Hernández, J. G., Cano, J., Campo, J., & del Romero, J. (2013). Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 18(3), e439.
- Masthan, K. M. K., Babu, N. A., Dash, K. C., & Elumalai, M. (2012). Advanced diagnostic aids in oral cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(8), 3573-3576.
- Maulik, N. (2002). Redox signaling of angiogenesis. *Antioxidants and Redox Signaling*, 4(5), 805-815.
- McDowell, L. (2003). *Minerals in Animal and Human Nutrition*. Amsterdam: Elsevier.
- Messadi, D. (2013). Diagnostic Aids for Detection of Oral Precancerous Conditions. *International journal of oral science*.
- Messadi, D., Wilder-Smith, P., & Wolinsky, L. (2009). Improving Oral Cancer Survival: The Role of Dental Providers. *Journal of the California Dental Association*, 37(11), 789–798.
- Miranda, R. C. D., Schieferdecker, M. E. M., & Schmidt, S. T. (2014). Uso de inquéritos alimentares na avaliação da ingestão de antioxidantes. *Nutrire Rev. Soc. Bras. Aliment. Nutr*, 39(1), 154-165.

- Moloney, J. N., & Cotter, T. G. (2018). ROS signalling in the biology of cancer. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 80, pp. 50-64). Academic Press.
- Moloney, J. N., Stanicka, J., & Cotter, T. G. (2017). Subcellular localization of the FLT3-ITD oncogene plays a significant role in the production of NOX-and p22phox-derived reactive oxygen species in acute myeloid leukemia. *Leukemia research*, 52, 34-42.
- Monteiro, L. S., Warnakulasuriya, S., Cadilhe, S., Sousa, D., Trancoso, P. F., Antunes, L., & Pacheco, J. J. (2016). Oral cancer awareness and knowledge among residents in the Oporto city, Portugal. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 7(3), 294-303.
- Montoro, J. R. D. M. C., Hicz, H. A., de Souza, L., Livingstone, D., Melo, D. H., Tiveron, R. C., & Mamede, R. C. M. (2008). Fatores prognósticos no carcinoma espinocelular de cavidade oral. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 74(6), 861-866.
- Moretti, A., Vitullo, F., Augurio, A., Pacella, A., & Croce, A. (2011). Surgical management of lip cancer. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 31(1), 5.
- Moya-Camarena, S. Y., & Jiang, Q. (2012). The role of vitamin E forms in cancer prevention and therapy—studies in human intervention trials and animal models. In *Nutraceuticals and cancer* (pp. 323-354). Springer, Dordrecht.
- Nepomuceno. (2011). Antioxidants in Cancer Treatment. *Current Cancer Treatment – Novel Beyond Conventional Approaches*, 623–650.
- Neville, B. W., & Day, T. A. (2002). Oral cancer and precancerous lesions. *CA: a cancer journal for clinicians*, 52(4), 195-215.
- Niles, R. (2004). Signaling pathways in retinoid chemoprevention and treatment of cancer. *Mutation Research*, 555(1–2), 181–193.
- Nir, Z., & Hartal, D. (2000). Tomato lycopene the phytonutrient of the new millenium. *Food Ind J*, 3(3), 208–219.
- Noda, W., & Wakasugi, H. (2000). Cancer and oxidative stress. *Journal of the Japan Medical Association*, 124(111), 1571–1574.
- Nogueira, V., Park, Y., Chen, C. C., Xu, P. Z., Chen, M. L., Tonic, I., ... & Hay, N. (2008).

- Akt determines replicative senescence and oxidative or oncogenic premature senescence and sensitizes cells to oxidative apoptosis. *Cancer cell*, 14(6), 458-470.
- Oh, J. Y., Giles, N., Landar, A., & Darley-USmar, V. (2008). Accumulation of 15-deoxy- Δ^{12} , 14-prostaglandin J2 adduct formation with Keap1 over time: effects on potency for intracellular antioxidant defense induction. *The Biochemical journal*, 411(2), 297.
- Pal, M., Dhilion, G., Musra, K., & Verma, M. (2014). *Antioxidants*. New York: Springer.
- Panieri, E., & Santoro, M. M. (2016). ROS homeostasis and metabolism: a dangerous liason in cancer cells. *Cell death & disease*, 7(6), e2253.
- Pastonino, U. I., Infante, M., Maioli, M., Chiesa, G., Buyse, M., Firket, P., ... Valente, M. (1993). Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high-dose vitamin A. *J Clin Oncol*, 11(7), 1204–1207.
- Pelicano, H., Carney, D., & Huang, P. (2004). ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug resistance updates*, 7(2), 97-110.
- Pempek, J., Holder, E., Proudfoot, K., Masterson, M., & G, H. (2018). Short communication: Investigation of antibiotic alternatives to improve health and growth of veal calves. *Journal of Dairy Science*, 101(5), 4473–4478.
- Poulsen, H. E., Prieme, H., & Loft, S. (1998). Role of oxidative DNA damage in cancer initiation and promotion. *European Journal of Cancer Prevention*, 7(1), 9-16.
- Prasad, S., Gupta, S. C., & Tyagi, A. K. (2017). Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer letters*, 387, 95-105.
- Raghuwanshi, U., Choudhari, S. C., & Patil, R. (2012). Serum α -tocopherol levels indicating status of oral carcinoma patients. *Int J Health Sci Res*, 2(9), 60-64.
- Raygani, V., Rahimi, Z., Zahraie, M., Noroozian, M., & A, P. (2007). Enzymatic and non-enzymatic antioxidant defense in Alzheimer's disease. *Acta Med Iran*, 45(4), 271–276.
- RORENO. (2016). *Registo Oncológico Nacional 2010*. Porto.
- Roy, K., Wu, Y., Meitzler, J. L., Juhasz, A., Liu, H., Jiang, G., ... & Doroshov, J. H. (2015). NADPH oxidases and cancer. *Clinical Science*, 128(12).

- Saba, N; Goodman, M; Ward, K; Flowers, C; Ramalingan, S; Owonikoko, T; Chen, A. (2011). Gender and Ethnic Disparities in Incidence and Survival of Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue, Base of Tongue, and Tonsils: A Surveillance, Epidemiology and End Results Program-Based Analysis. *Oncology*, 81(1), 12–20.
- Sabharwal, S. S., & Schumacker, P. T. (2014). Mitochondrial ROS in cancer: initiators, amplifiers or an Achilles' heel?. *Nature Reviews Cancer*, 14(11), 709.
- Sadikovic, B., Al-Romaih, K., Squire, J. A., & Zielenska, M. (2008). Cause and consequences of genetic and epigenetic alterations in human cancer. *Current genomics*, 9(6), 394-408.
- Santos, L., & Teixeira, L. (2011). *Oncologia Oral*. Lisboa: Lidel.
- Sarode, G; Batra, A; Sarode, S; Yerawadekar, S; Patil, S. (2016). Oral Cancer-related Inherited Cancer Syndromes: A Comprehensive Review. *J Contemp Dent Pract*, 17(6), 504–510.
- Scheer, M., Fuss, J., Derman, M. A., Kreppel, M., Neugebauer, J., Rothamel, D., ... & Zoeller, J. E. (2016). Autofluorescence imaging in recurrent oral squamous cell carcinoma. *Oral and maxillofacial surgery*, 20(1), 27-33.
- Schmidt, H., & Lisa, F. (2015). Antioxidants & redox signaling. *Redox Medicine*, 23(14), 1059–1057.
- Schmielau, J., & Finn, O. J. (2001). Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of t-cell function in advanced cancer patients. *Cancer research*, 61(12), 4756-4760.
- Scully, C., & Bagan, J. (2010). Oral cancer. *Davies AN, Epstein JB Oral complications of cancer and its management*, 53-64.
- Scully, C., Bagan, J. V., Hopper, C., & Epstein, J. B. (2008). Oral cancer: current and future diagnostic techniques. *Am J Dent*, 21(4), 199-209.
- Seoane-Romero, J. M., Vázquez-Mahía, I., Seoane, J., Varela-Centelles, P., Tomás, I., & López-Cedrún, J. L. (2012). Factors related to late stage diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 17(1), e35.
- Shariff, A. K., Patil, S. R., Shukla, P. S., Sontakke, A. V., Hendre, A. S., & Gudur, A. K.

- (2009). Effect of oral antioxidant supplementation on lipid peroxidation during radiotherapy in head and neck malignancies. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 24(3), 307-311.
- Shinohara, M., Adachi, Y., Mitsushita, J., Kuwabara, M., Nagasawa, A., Harada, S., ... & Kamata, T. (2010). Reactive oxygen generated by NADPH oxidase 1 (Nox1) contributes to cell invasion by regulating matrix metalloprotease-9 production and cell migration. *Journal of Biological Chemistry*, 285(7), 4481-4488.
- Shklar, G. (1998). Mechanisms of cancer inhibition by anti-oxidant nutrients. *Oral oncology*, 34(1), 24-29.
- Siddikuzzaman, C., Guruvayoorappan, V., & Grace, M. (2011). All trans retinoic acid and cancer. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 33(2), 241–249.
- Sikora, E., Cieslik, E., & Topolska, K. (2008). The sources of natural antioxidants. *Acta Sci Pol Technol Aliment*, 7(1), 5–17.
- Silverman, S., Kerr, A. R., & Epstein, J. B. (2010). Oral and pharyngeal cancer control and early detection. *Journal of Cancer Education*, 25(3), 279-281.
- Singh, M., Krishanappa, R., Bagewadi, A., & Keluskar, V. (2004). Efficacy of oral lycopene in the treatment of oral leukoplakia. *Oral Oncology*, (40), 591–596.
- Singh, N., Niyogi, G., Mishra, D., Sharma, M., & Singh, D. (2013). Antioxidants in Oral Health and Diseases: Future Prospects. *Journal of Dental and Medical Sciences*, 10(3), 36–40.
- Sunil, L. (2010). The Importance of antioxidant and their role in pharmaceutical science - A Review. *Asian J. of Res. in Chem. and Pharmaceutical Sci*, (1), 27–44.
- Thyagarajan, A., & Sahu, R. (2018). Potential Contributions of Antioxidants to Cancer Therapy: Immunomodulation and Radiosensitization. *Integrative Cancer Therapies*, 17(2), 210–216.
- Thirunavakarasu, R. (2016). Antioxidants and Oral Cancer-A Review. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 9(8), 1287.
- Tsantoulis, P; Kastrinakis, N; Tourvas, A; Laskaris, G; Gorgoulis, V. (2007). Advances in the biology of oral cancer. *Oral Oncology*, 43(6), 523–534.

- Valdez-Vega, C., Delgado-Olivares, L., González, J., García, E., Ibarra, J., Moreno, E., ... Ramos, C. (2013). The Role of Natural Antioxidantes in Cancer Disease. *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Disease*, (16), 391–418.
- Valko, M., Rhodes, C., Moncol, J., Izakovic, M. M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160(1), 1-40.
- Van der Waal, I. (2009). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral oncology*, 45(4-5), 317-323.
- Vikas, F., Shailee, F., Rajeev, K. S., & Manoj, K. G. (2013). Oral Cancer and Prevention. *Int J Pharm Sci Invent*, 2, 16-20.
- Vollbracht, C., Schneider, B., Leendert, V., Weiss, G., Auerbach, L., & Beuth, J. (2011). Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo- /radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo*, (25), 983–990.
- Vyas, T., Sood, P., & Kaur, M. (2018). Antioxidants in Oral Diseases and Future Prospects and their Application in Dentistry. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*, 6(5), 53-62.
- Waal I. (2009). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 45(3), 17–323
- Wells, P. G., McCallum, G. P., Chen, C. S., Henderson, J. T., Lee, C. J., Perstin, J., ... & Wong, A. W. (2009). Oxidative stress in developmental origins of disease: teratogenesis, neurodevelopmental deficits, and cancer. *Toxicological sciences*, 108(1), 4-18.
- Yadav, A., Kumari, R., Yadav, A., Mishra, J., Srivatva, S., & Prabha, S. (2016). Antioxidants and its functions in human body - A Review. *Research in Environment and Life Sciences*, 9(11), 1328–1331.
- Zandwijk, N., Dalesio, O., Pastorino, U., de Vries, N., & Tinteren, H. (2000). EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with

head and neck cancer or lung cancer. For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck and Lung Cancer Cooperative Groups. *J Natl Cancer Inst*, (92), 101–119.

Zini, A., Czerninski, R., & Sgan-Cohen, H. D. (2010). Oral cancer over four decades: epidemiology, trends, histology, and survival by anatomical sites. *Journal of oral pathology & medicine*, 39(4), 299-305.

Zorov, D. B., Juhaszova, M., & Sollott, S. J. (2014). Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiological reviews*, 94(3), 909-950.

Żukowski, P., Maciejczyk, M., & Waszkiel, D. (2018). Sources of free radicals and oxidative stress in the oral cavity. *Archives of Oral Biology*, 92, 8-17.